

**WO 02/30927 A1**

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

**Déclaration en vertu de la règle 4.17 :**

— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement*

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

**Publiée :**

— avec rapport de recherche internationale

DERIVES D'AMINOPHENYLE PIPERAZINE OU D'AMINO PHENYLE PIPERIDINE INHIBITEURS DE  
PROTEINES PRENYL TRANSFERASE

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés d'amino-phényle  
5 pipérazine ou d'amino-phényle pipéridine, leur procédé de fabrication, les compositions  
pharmaceutiques les contenant et leur utilisation comme médicament.

Les oncogènes *ras* (*Ha-ras*, *Ki4a-ras*, *Ki4b-ras* et *N-ras*) sont présents dans de  
nombreux cancers humains comme le cancer du pancréas, du colon ainsi que certains  
types de leucémie (Barbacid M. *Ann. Rev. Biochem.*, 1987, 56:779-827 ; Bos J.-L.  
10 *Cancer Res.*, 1989, 49: 4682-4689). Les protéines Ras sont impliquées dans le processus  
de signalisation qui relie les facteurs de croissance, de la surface de la cellule, à la  
prolifération cellulaire.

Dans des cellules normales des études biochimiques ont montré que les protéines  
Ras à l'état inactif sont liées au GDP. Après activation des récepteurs des facteurs de  
15 croissance, les protéines Ras échangent le GDP pour le GTP et subissent un changement  
de conformation. Cette forme activée de la protéine Ras propage le signal de croissance  
jusqu'à ce que la protéine Ras retourne à son état inactif par hydrolyse du GTP en GDP.  
Les protéines Ras mutées, issues des oncogènes *ras*, restent elles sous la forme activée  
et de ce fait transmettent un signal de croissance permanent (Polakis P. and McCormick  
20 *F. J. Biol. Chem.*, 1993, 268:13, 9157-9160 ; Glomset J.A. and Farnsworth CC. *Annu.  
Rev. Cell. Biol.*, 1994, 10:181-205).

Dans tous les cas, les protéines Ras doivent être associées à la membrane  
cellulaire pour être actives. Ce processus implique notamment l'addition d'un motif  
isoprénoïde (C15 ou C20) sur la cystéine du térapeptide terminal des protéines Ras  
25 appelé "boite CAAX" (dans laquelle C représente une cystéine, A un acide aminé  
aliphatique, X un acide aminé quelconque).

Cette alkylation est catalysée, selon la nature de la séquence, par l'enzyme  
Protéine Farnésyl Transférase (PFTase) ou par l'enzyme Protéine Géranyl Géranyl  
Transférase (PGGTase I) qui transfèrent respectivement un groupement farnésyle (C15)  
30 ou géranyle géranyle (C20).

Le blocage de la fonction des protéines Ras devrait résulter en l'inhibition de la  
croissance des cellules tumorales qui dépendent de l'activation de Ras ou qui expriment

des protéines Ras mutées (Perrin D., Halazy S. and Hill B.T. *J. Enzyme Inhi.*, 1996; 11:77-95 ; Levy R. *Presse Med.*, 1995, 24:725-729 ; Sebolt-Leopold J.S. *Emerging Drugs*, 1996, 1:219-239 ; Hamilton A.D. and Sebt S.M. *Drugs News Perspect*, 1995, 8:138-145 ; Der C.J., Cox A.D., Sebt S.M. and Hamilton A.D. *Anti-CancerDrugs*,  
5 1996, 7:165-172 ; Halazy S., Gotteland J.-P., Lamothe M., Perrin D. and Hill B.T. *Drugs of the Future*, 1997, 22:1133-1146 ; Rowinsky E.K., Windle J.J, Von Hoff D.D. *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17:3631-3652).

L'inhibition de la PFTase et/ou de la PGGTase I et donc de la prénylation des protéines Ras permet de contrôler la prolifération des cellules cancéreuses *ras*-mutées.  
10 Ceci a été démontré à l'aide d'inhibiteurs de la PFTase tels que le BZA-5B (James G.L., Goldstein J.-L., Brown M.S. et al *Science*, 1993, 260:1937-1942) ou le L-731,734 (Kohl N.E., Mosser S.D., De Solms S.J. et al. *Science*, 1993, 260:1934-1937) au niveau de la prolifération cellulaire ainsi qu'avec des tumeurs greffées *ras*-dépendantes chez la souris (Kohl N.E., Wilson F.R., Mosser S.D. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91:9141-  
15 9145 ; Kohl N.E., Omer C.A., Conner M.W. et al. *Nature Med.*, 1995, 1:792-797). Ceci a également été démontré à l'aide d'inhibiteurs de la PGGTase I au niveau de la différenciation et de la prolifération cellulaire (Lerner E.C. Hamilton A.D. and Sebt S.M. *Anti-Cancer Drug Design*, 1997, 12:229-238 ; Sun J. et al *Cancer Research*, 1999, 59:4919-4926). Les inhibiteurs de la PFTase et/ou de la PGGTase I peuvent donc  
20 trouver leur utilité comme agents anticancéreux puisqu'ils peuvent servir à contrôler la prolifération cellulaire au sein de tumeurs dans lesquelles la farnésylation des protéines joue un rôle déterminant. Ces inhibiteurs peuvent également trouver une utilité dans le contrôle de la prolifération des cellules musculaires lisses (Indolfi et al. *Nature Med*, 1995, 1:541-545) et sont donc potentiellement utiles pour le traitement ou la prévention  
25 de l'athérosclérose et de la resténose (JP H7-112930).

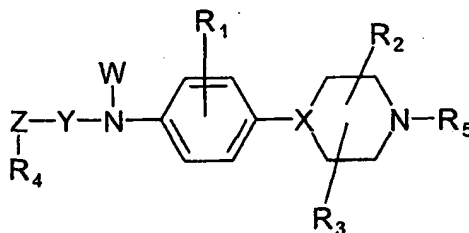
La présente invention a pour objet une nouvelle classe d'inhibiteurs de prénylation des protéines et plus particulièrement d'inhibiteurs de la PFTase et de la PGGTase I qui se distinguent de l'art antérieur par leur structure chimique différente et leur propriété biologique remarquable.

30 La présente invention a pour objet des pipérazines ou des pipéridines dérivés d'anilines ayant la capacité d'inhiber la PFTase ou la PGGTase I non seulement au niveau enzymatique mais également au niveau cellulaire.

L'état antérieur dans ce domaine est illustré notamment par :

- Des composés tricycliques pouvant contenir une pipérazine ou une pipéridine et décrits comme inhibiteurs de la PFTase (WO 9631477, WO 9510514, WO 9510515, WO 9510516, WO 9723478)
- Des composés carbonyl-pipérazinyles ou carbonyl-pipéridiniques décrits comme inhibiteurs de la PFTase et de la squalène synthase (WO 9631501).

Les composés de la présente invention sont de formule générale (I) :



I

dans laquelle

W représente : Hydrogène, COR<sub>6</sub>, CSR<sub>6</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>7</sub>

X représente : CH ou N

Y représente : (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, CO, CH<sub>2</sub>CO, CH=CHCO, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO

Quand Y = CO, CH<sub>2</sub>CO, CH=CH-CO ou CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO alors W représente uniquement hydrogène

Z représente : Imidazole, benzimidazole, isoxazole, tétrazole, oxadiazole, thiazole, thiadiazole, pyridine, quinazoline, quinoxaline. Ces hétérocycles peuvent être non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupements choisis parmi C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> alkyle, halogène, OMe, CN, NO<sub>2</sub>, OH, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>Ph, SMe, COOMe, COOEt, COOH, CONHOH, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>.

Quand Z = pyridine alors Y est différent de CO

R<sub>1</sub> représente : Hydrogène, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyle, halogène, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents représentent : Hydrogène, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyle

R<sub>4</sub> représente :

a) Hydrogène,

b) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyle non substitué ou substitué par un aryle, un cyanophényle, un nitrophényle, un aminophényle, un méthoxyphényle, un hydroxyphényle, un hétérocycle, un halogène, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sub>2</sub>, SR<sub>2</sub>, NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> COOR<sub>2</sub>;

c) un aryle,

5 d) un hétérocycle.

R<sub>5</sub> représente : Hydrogène, COR<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SR<sub>7</sub>, CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>7</sub>, CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, CSNR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COR<sub>7</sub>

R<sub>6</sub> représente :

10 a) un phényle ou un naphthyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs résidus choisis parmi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyle, halogène, phényle, naphthyle, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OR<sub>7</sub>, SR<sub>7</sub>, NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, COOR<sub>7</sub>, CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, COR<sub>7</sub>;

b) un C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyle, un cycloalkyle,

c) un hétérocycle,

d) NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>

15 R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, identiques ou différents, représentent :

a) Hydrogène; C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> alkyle, non substitué ou substitué par un halogène, COOMe, COOH, OMe, OH, CF<sub>3</sub>, CN, SMe; un cycloalkyle non substitué ou substitué par un halogène, OMe, OH, CF<sub>3</sub>, CN, SMe; un alkylcycloalkyle non substitué ou substitué par un halogène, OMe, OH, CF<sub>3</sub>, CN, SMe; ou encore  
20 R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> lorsqu'ils sont adjacents, pris ensemble, peuvent former un cycle de 4 à 6 chaînons avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés.

b) Un hétérocycle, un alkylhétérocycle,.

c) Un aryle, un alkylaryle.

n représente : 0 à 10

25 m représente : 2 à 10

ainsi que leurs sels et solvates acceptables pour l'usage thérapeutique.

Dans les définitions qui précèdent :

Toutes les combinaisons de substituants ou de variables sont possibles dans la mesure ou elles conduisent à des composés stables.

30 Le terme « alkyle » représente des chaînes hydrocarbonées aliphatiques, linéaires ou ramifiées, saturées ou insaturées, substituées ou non substituées par un NH<sub>2</sub>, OH, phényle et comprenant le nombre d'atomes de carbone spécifié.

Le terme « cycloalkyle » représente des chaînes hydrocarbonées cycliques comprenant de 3 à 10 atomes de carbone.

Le terme « halogène » représente un fluor, chlore, brome ou iode.

Le terme « aryle » représente tout cycle carboné monocyclique ou bicyclique  
5 pouvant contenir jusqu'à 7 atomes par cycle et dans lequel au moins l'un des cycles est aromatique. A titre d'exemple on peut citer un phényle, biphényle, naphthyle, tétrahydronaphthyle ou indanyl. Ces noyaux aromatiques peuvent être non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupements choisis parmi C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> alkyle, halogène, OMe, CN, NO<sub>2</sub>, OH, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>Ph, SMe, COOMe, COOEt, COOH.

10 Le terme « hétérocycle » représente soit un monocycle stable contenant de 5 à 7 atomes soit un bicycle stable contenant de 8 à 11 atomes, pouvant être soit saturés soit insaturés, et constitués d'atomes de carbone et de un à quatre hétéroatomes choisis parmi N, O ou S. Sont également inclus dans la définition de bicycle les hétérocycles monocycliques fusionnés à un noyau benzénique. A titre d'exemple on peut citer un  
15 reste choisi parmi un furane, pyrrole, thiophène, thiazole, isothiazole, oxadiazole, imidazole, oxazole, isoxazole, pyridine, pyrimidine, quinazoline, quinoline, quinoxaline, tétrahydroquinoline, benzofurane, benzothiophène, indole, indoline, benzothiazole, benzothiényl, benzopyrane, benzoxazole, benzo[1,3]dioxole, benzoisoxazole, benzimidazole, chromane, dihydrobenzofurane, dihydrobenzothiényl,  
20 isoquinoline, morpholine, pipérazine, pipéridine. Ces hétérocycles peuvent être non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupements choisis parmi C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> alkyle, halogène, OMe, CN, NO<sub>2</sub>, OH, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>Ph, SMe, COOMe, COOEt, COOH.

Dans les termes « alkylcycloalkyle », « alkylaryle » et « alkylhétérocycle » le  
préfixe « alkyl » représente des chaînes hydrocarbonées aliphatiques, linéaires ou  
25 ramifiées, saturées ou insaturées comprenant le nombre d'atomes de carbone spécifiés et précédant les groupements mentionnés dont la définition a été donnée précédemment.

Les sels acceptables pour l'usage thérapeutique des composés de la présente  
30 invention comprennent les sels non toxiques conventionnels des composés de l'invention tels que ceux formés à partir d'acides organiques ou inorganiques. A titre d'exemple on peut citer les sels dérivés d'acides inorganiques comme les acides

chlorhydrique, bromhydrique, phosphorique, sulfurique, et ceux dérivés d'acides organiques comme les acides acétique, trifluoroacétique, propionique, succinique, fumarique, malique, tartarique, citrique, ascorbique, maléique, glutamique, benzoïque, salicylique, toluenesulfonique, méthanesulfonique, stéarique, lactique.

- 5            Ces sels peuvent être synthétisés à partir des composés de l'invention contenant une partie basique et les acides correspondant selon les méthodes chimiques conventionnelles.

          Les solvates acceptables pour l'usage thérapeutique des composés de la présente invention comprennent les solvates conventionnels tels que ceux formés lors de la  
10 dernière étape de préparation des composés de l'invention du fait de la présence de solvants. A titre d'exemple on peut citer les solvates dus à la présence d'eau ou d'éthanol.

          Tous les stéréoisomères y compris tous les isomères optiques des composés de formule générale (I) font également partie de la présente invention ainsi que leur  
15 mélange sous forme racémique.

          Parmi les composés de formule générale (I) faisant partie de la présente invention, une classe de composés particulièrement appréciée correspond aux composés de formule générale (I) dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent chacun un hydrogène et Y un méthylène ( $CH_2$ ).

20            Une autre classe particulièrement appréciée de composés faisant partie de la présente invention correspond aux composés de formule générale (I) dans laquelle Z représente un reste imidazolyle ou pyridyle.

          Une troisième classe particulièrement appréciée de composés faisant partie de la présente invention correspond aux composés de formule générale (I) dans laquelle Z  
25 représente un reste imidazolyle et  $R_4$  un groupement benzyle substitué par un groupement nitrile, nitro ou methoxy en position 4.



Une quatrième classe particulièrement appréciée de composés faisant partie de la présente invention correspond aux composés de formule générale (I) dans laquelle X représente un atome d'azote.

La présente invention vise également la classe de composés de formule générale (I) dans laquelle R<sub>5</sub> représente un groupe thiophène-2-carbonyl, 5-chloro-thiophène-2-carbonyl ou CSNR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>.

La présente invention concerne également la préparation des composés de formule générale (I) par les procédés généraux décrits dans les schémas synthétiques suivants complétés, le cas échéant, de toutes les manipulations standards décrites dans la littérature ou bien connues de l'homme de métier ou bien encore exemplifiées dans la partie expérimentale.

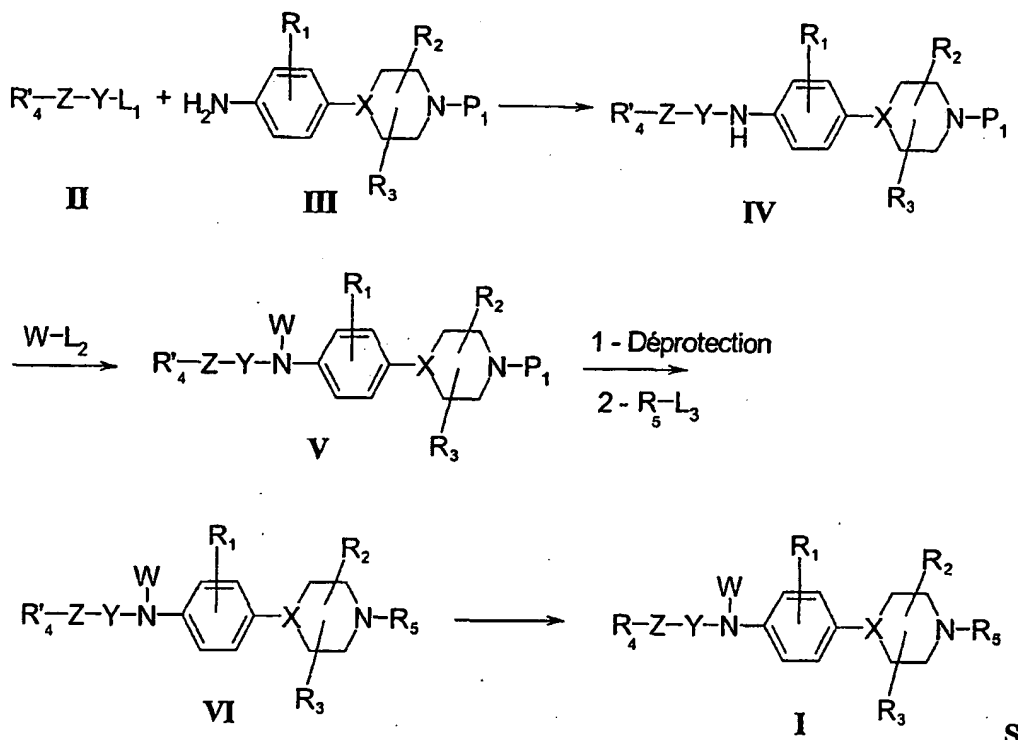


Schéma 1

Le schéma 1 illustre le premier procédé général utilisable pour la préparation des composés de formule générale (I). Dans les formules générales ci-dessus Z, Y, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, W et R<sub>5</sub> sont définis comme dans la description précédente de la formule générale (I). R'<sub>4</sub> correspond soit à R<sub>4</sub> (défini précédemment) soit à un précurseur de R<sub>4</sub>.

soit à un groupe protecteur de Z ou encore à une résine dans le cas d'une synthèse sur support solide. Ce groupement  $R'_4$  pourra être retiré ou transformé en fin de synthèse pour permettre l'introduction de  $R_4$ .  $P_1$  représente un groupement protecteur.  $L_1$  représente soit un groupe partant tel que par exemple Cl, Br, I,  $OSO_2CH_3$ ,  $OSO_2CF_3$  ou O-Tosyle. Dans ce cas, la réaction avec l'amine de formule générale (III) sera réalisée en présence d'une base organique ou inorganique telle que par exemple  $Et_3N$ ,  $iPr_2NEt$ , NaH,  $Cs_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$  dans un solvant anhydre polaire tel que le THF, le DMF, le DMSO à une température comprise entre  $-20^\circ$  et  $100^\circ C$ . Dans le cas où Y représente  $CH_2CO$ ,  $CH=CHCO$  ou  $CH_2CH_2CO$ ,  $L_1$  peut représenter également un hydroxyle. Dans ce cas, la réaction avec l'amine de formule générale (III) revient à la formation d'une amide par condensation entre cette amine et un dérivé d'acide carboxylique. Cette réaction peut être réalisée par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art. Une méthode particulièrement appréciée consiste à condenser un acide carboxylique de formule générale (II) avec une amine de formule générale (III) en présence de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide (EDC), de 3-hydroxy-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one, d'une amine tertiaire telle que la diisopropylethylamine, dans un solvant aprotique polaire tel que le dichlorométhane, à une température comprise entre  $-15^\circ C$  et  $40^\circ C$ . Dans le cas particulier des intermédiaires de formule (IV) dans laquelle Y représente  $(CH_2)_n$  une méthode de préparation consiste à réaliser une amination réductrice à l'aide d'un aldéhyde de formule  $R'_4-Z-(CH_2)_{n-1}-CHO$  dans laquelle  $R'_4$  et Z sont définis comme précédemment, d'une amine de formule générale (III) et d'un agent réducteur tel que  $NaBH_4$ ,  $NaBH_3CN$ ,  $NaBH(OAc)_3$  dans un solvant polaire tel que le 1,2-dichloroéthane, le THF, le DMF, le MeOH, à un pH pouvant être contrôlé par l'addition d'un acide, comme l'acide acétique, à une température comprise entre  $-20^\circ C$  et  $100^\circ C$ .

L'intermédiaire de formule générale (IV) est transformé en intermédiaire de formule générale (V) par réaction avec  $W-L_2$  dans lequel  $L_2$  peut représenter un groupe partant tel que par exemple Cl, Br, I,  $OSO_2CH_3$ ,  $OSO_2CF_3$  ou O-Tosyle. Dans ce cas, la réaction avec l'amine de formule générale (IV) sera réalisée en présence d'une base organique ou inorganique telle que par exemple  $Et_3N$ ,  $iPr_2NEt$ , NaH,  $Cs_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$  dans un solvant anhydre polaire tel que le THF, le DMF, le DMSO à une température

comprise entre - 20° et 100°C. L'entité W-L<sub>2</sub> peut également représenter un isocyanate ou un isothiocyante. Dans ce cas, la réaction avec l'amine de formule générale (IV) sera réalisée dans un solvant apolaire tel que le toluène ou le benzène à une température comprise entre 40° et 100°C. Dans le cas particulier des intermédiaires de formule (V)

5 dans laquelle W représente (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>7</sub>, une méthode de préparation consiste à réaliser une amination réductrice à l'aide d'un aldéhyde de formule R<sub>7</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n-1</sub>-CHO dans laquelle R<sub>7</sub> est défini comme précédemment, d'une amine de formule générale (IV) et d'un agent réducteur tel que NaBH<sub>4</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN, NaBH(OAc)<sub>3</sub> dans un solvant polaire tel que le 1,2-dichloroéthane, le THF, le DMF, le MeOH, à un pH pouvant être contrôlé

10 par l'addition d'un acide, comme l'acide acétique, à une température comprise entre - 20°C et 100°C. Après déprotection de l'intermédiaire (V) par des méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art ("Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, John Wiley & Sons, 1981 et "Protecting Groups", P.J. Kocienski, Thieme Verlag, 1994) l'intermédiaire obtenu peut réagir avec R<sub>5</sub>-L<sub>3</sub>. L<sub>3</sub> peut représenter un

15 groupe partant tel que par exemple Cl, Br, I, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> ou O-Tosyle. Dans ce cas, la réaction avec l'amine secondaire intermédiaire sera réalisée en présence d'une base organique ou inorganique telle que par exemple Et<sub>3</sub>N, iPr<sub>2</sub>NEt, NaH, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans un solvant anhydre polaire tel que le THF, le DMF, le DMSO à une température comprise entre - 20° et 100°C. Dans le cas où R<sub>5</sub> représente un aromatique

20 tel qu'un phényle, L<sub>3</sub> peut représenter un fluor. Dans ce cas, la réaction avec l'amine secondaire peut se faire en présence d'une base inorganique telle que par exemple Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ou K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans un solvant anhydre polaire tel que le DMF, le DMSO à une température comprise entre 60° et 100°C. L<sub>3</sub> peut également représenter un hydroxyle. Dans ce cas, la réaction avec l'amine secondaire revient à la formation d'une amide par

25 condensation entre cette amine et un dérivé d'acide carboxylique. Cette réaction peut être réalisée par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art. Une méthode particulièrement appréciée consiste à condenser l'acide carboxylique de formule générale R<sub>5</sub>-L<sub>3</sub> avec une amine de formule générale (V) en présence de diisopropyl-carbodiimide (DIC), de 3-hydroxy-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one, dans un

30 solvant aprotique polaire tel que le DMF, à une température comprise entre - 15°C et 40°C. Ou encore, à titre d'exemple, en utilisant le benzotriazol-1-yloxy-

- tris(diméthylamino) phosphonium hexafluorophosphate (BOP) en présence de 1-hydroxybenzotriazole, d'une amine tertiaire telle que la diisopropylethylamine, dans un solvant polaire (DMF ou DMSO) à une température comprise entre - 10° et 35°C. L'entité R<sub>5</sub>-L<sub>3</sub> peut également représenter un isocyanate ou un isothiocyanate. Dans ce
- 5 cas, la réaction avec l'amine secondaire sera réalisée dans un solvant apolaire tel que le toluène ou le benzène à une température comprise entre 40° et 100°C. L'entité R<sub>5</sub>-L<sub>3</sub> peut également représenter un anhydride. Dans ce cas, la réaction avec l'amine secondaire sera réalisée en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, dans un solvant polaire (DMF ou DMSO) à une température comprise entre 25° et 100°C.
- 10 La transformation de R'<sub>4</sub> de l'intermédiaire (VI) en R<sub>4</sub> des composés de formule générale (I) sera dépendante de la nature de R'<sub>4</sub>. Dans le cas où R'<sub>4</sub> représente un groupe protecteur, les méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art seront employées ("Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, John Wiley & Sons, 1981 et "Protecting Groups", P.J. Kocienski, Thieme Verlag, 1994). Dans le cas
- 15 où R'<sub>4</sub> représente un support solide, tel que par exemple une résine trityle, un clivage de ce support solide pourra être réalisé afin de récupérer le produit final. Une méthode de clivage particulièrement appréciée consiste à traiter l'intermédiaire (VI) par l'acide trifluoroacétique (TFA) dans un solvant polaire tel que le dichlorométhane en présence de triéthylsilane à une température comprise entre 0° et 40°C.
- 20 Le schéma 2 illustre le second procédé général utilisable pour la préparation des composés de formule générale (I). Dans les formules générales ci-dessous Z, Y, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, W, R<sub>5</sub>, L<sub>1</sub> et L<sub>3</sub> sont définis comme dans la description précédente. La réaction entre l'intermédiaire de formule générale (VII) et R<sub>5</sub>-L<sub>3</sub> peut se réaliser selon les mêmes procédures que celles décrites dans le premier procédé ci-dessus. La
- 25 réduction de la fonction nitro en amine peut être réalisée par des méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art. Une méthode particulièrement appréciée consiste à hydrogéner le composé en présence d'un catalyseur métallique supporté tel que le palladium sur charbon dans un solvant polaire tel que le méthanol ou l'acétate d'éthyle à une température comprise entre 20° et 35°C. La transformation de l'intermédiaire de
- 30 formule (VIII) en intermédiaire de formule (VI) puis en composé de formule générale (I) peut se réaliser selon les procédures décrites dans le premier procédé ci-dessus.

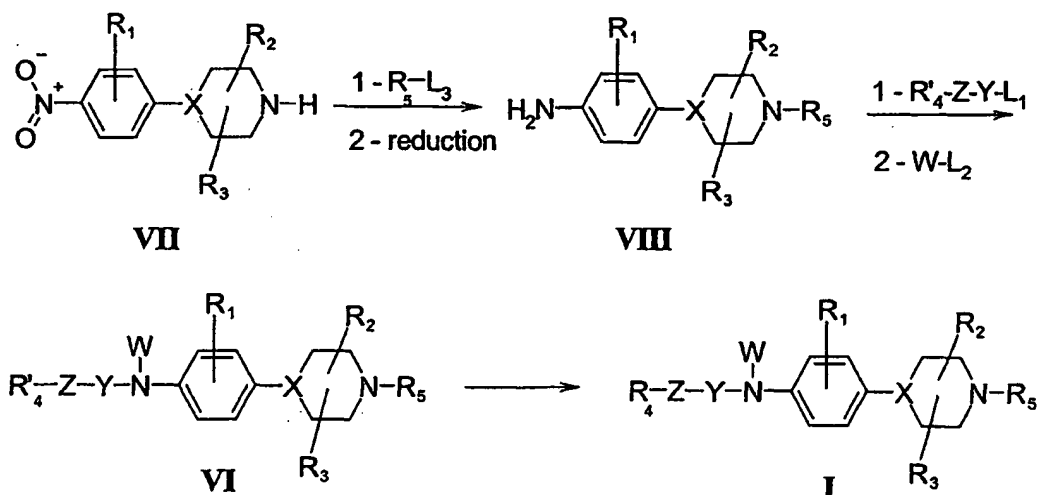


Schéma 2

Doivent également être considérées comme faisant partie de la présente invention toutes les méthodes de préparation d'un composé de formule générale (I) à partir d'un autre dérivé de formule générale (I) dans laquelle au moins un des substituants est différent. C'est ainsi que, à titre d'exemple, un composé de formule générale (I) dans laquelle Z représente un imidazole et R<sub>4</sub> représente H peut être transformé en un composé de formule générale (I) dans laquelle Z représente un imidazole et R<sub>4</sub> représente un benzyle, par protection sélective de l'imidazole par réaction avec le chlorure de trityle suivi d'une réaction avec un halogénure benzylique selon une méthode bien connue de l'homme de l'art.

On comprendra que dans certaines réactions ou suites de réactions chimiques qui conduisent à la préparation de composés de formule générale (I) il soit nécessaire ou souhaitable de protéger des groupes sensibles éventuels dans les intermédiaires de synthèse afin d'éviter des réactions secondaires indésirables. Ceci peut être réalisé par l'utilisation (introduction et déprotection) des groupes protecteurs conventionnels tels que ceux décrits dans "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, John Wiley & Sons, 1981 et "Protecting Groups", P.J. Kocienski, Thieme Verlag, 1994. Les groupes protecteurs appropriés seront donc introduits et enlevés lors de l'étape la plus appropriée pour ce faire et en utilisant les méthodes et techniques décrites dans les références citées précédemment.

Lorsque l'on désire isoler un composé de formule générale (I) contenant au moins une fonction basique à l'état de sel par addition avec un acide, on peut y parvenir en traitant la base libre de formule générale (I) [dans laquelle existe au moins une fonction basique], par un acide approprié, de préférence en quantité équivalente.

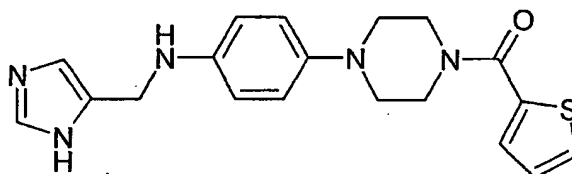
5 Lorsque les procédés décrits ci-dessus pour préparer les composés de l'invention donnent des mélanges de diastéréoisomères, ces isomères peuvent être séparés par des méthodes conventionnelles telles que la chromatographie préparative.

Lorsque les nouveaux composés de formule générale (I) possèdent un ou plusieurs centres asymétriques, ils peuvent être préparés sous forme de mélange  
10 racémique ou sous forme d'énantiomères que ce soit par synthèse énantiosélective ou par résolution.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

#### Exemple 1

15 (4-{4-[(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-thiophen-2-yl-methanone



#### Exemple 1A - [4-(4-nitro-phenyl)-piperazin-1-yl]-thiophen-2-yl-methanone

20 L'acide 2-thiophène carboxylique (6.15 g ; 48.0 mmol) en solution dans le dichlorométhane (200 ml) en présence de 3-hydroxy-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one (HOBT) (8.6 g ; 52.8 ml) est additionné à une solution de 1-(4-nitro-phényl)-pipérazine (10 g ; 48 mmol) dans le dichlorométhane (120 ml) en présence de diisopropyléthylamine (DIEA) (8.6 ml ; 48 mmol). Le mélange est agité à température  
25 ambiante pendant 4 heures puis lavé par de la soude 2N et de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrée puis évaporée à sec pour conduire à un solide jaune (16 g), utilisé sans autre purification pour l'étape suivante.

RMN  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 3.61 t, 4H ; 3.82 s, 4H ; 7.00 dd, 2H ; 7.16 dd, 1H ; 7.50 dd, 1H ; 7.80 dd, 1H ; 8.09 d, 2H

Exemple 1B - [4-(4-amino-phenyl)-piperazin-1-yl]-thiophen-2-yl-methanone

5 Le composé 1A (11.5 g ; 36.2 mmol) en solution dans le THF (230 ml) en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon (à 5%) (505 mg ; 0.47 mmol) est hydrogéné sous pression atmosphérique d'hydrogène à l'aide d'un ballon de baudruche. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est filtré sur célite et celle-ci est lavée au THF. Le filtrat est évaporé à sec pour conduire à un sirop  
10 beige (10.1 g) utilisé sans autre purification pour l'étape suivante.

RMN  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 2.94 t, 4H ; 3.75 t, 4H ; 4.64 s, 2H ; 6.50 d, 2H ; 6.72 d, 2H ; 7.13 dd, 1H ; 7.44 dd, 1H ; 7.77 dd, 1H

15 Exemple 1C - Résine 1-trityl-1H-imidazole-4-carboxaldehyde

De la résine trityl chloride (2.1 mmol/g) (30 g ; 63 mmol) est gonflée avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 80 ml) puis une solution de 4(5)-imidazolecarboxaldéhyde (18.2 g ; 189 mmol) dans le DMF (134 ml) est additionnée puis de la DIEA (134 ml). Le mélange est agité pendant 36 heures à température ambiante puis la résine est filtrée et lavée  
20 successivement par du DMF (2 x),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x),  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x), MeOH (1x),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x), MeOH (2 x).

Un échantillon de cette résine (80 mg) est clivé par traitement avec une solution de TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1/4 (2 ml) pendant 10 minutes. Après évaporation des solvants le produit obtenu est contrôlé par HPLC (C18,  $\lambda$  230 nM, 100 %  $\text{H}_2\text{O}$  à 100 %  $\text{CH}_3\text{CN}$  (+  
25 0.1 % TFA) en 25 mn) et présente une pureté de 99 %.

Exemple 1D - Résine thiophene-2-yl-(4-{4-[(1-trityl-1H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-methanone

La résine 1C (75 mg ; 0.14 mmol) dans le dichlorométhane (1.5 ml) est traitée par le composé 1B (68 mg ; 0.21 mmol) en présence d'acide acétique (29  $\mu\text{l}$  ; 0.56 mmol) et de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (119 mg ; 0.56 mmol). Le mélange est agité à température  
30

ambiante pendant 12 heures puis la résine est filtrée et lavée par MeOH (2 x), H<sub>2</sub>O (2 x), MeOH (1 x), DCM (2 x), MeOH (1 x), DCM (1 x).

Exemple 1 - (4-{4-[(3H-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-thiophen-2-yl-methanone

- 5 La résine 1D est clivée par traitement avec une solution de TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>SiH 50/50/1 (3 ml) pendant 2 heures. La résine est filtrée et lavée avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x) et le filtrat est évaporé à sec pour donner un sirop incolore (120 mg).

HPLC (C18, λ 220 nm, 100 % H<sub>2</sub>O à 100 % CH<sub>3</sub>CN (+ 0.1 % TFA) en 25 mn) : pureté  
10 94 %

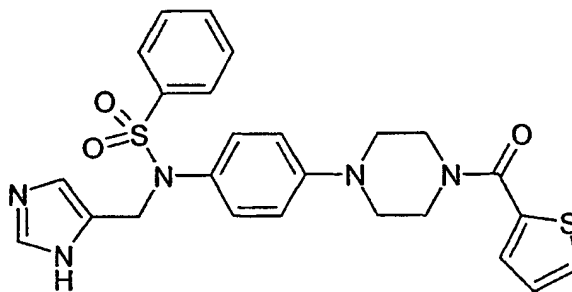
RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 3.20 s, 4H ; 3.85 s, 4H ; 4.31 s, 2H ; 6.66 d, 2H ; 6.99 d, 2H ; 7.15 t, 1H ; 7.48 d, 1H ; 7.54 s, 1H ; 7.79 d, 1H ; 9.00 s, 1H ; 14, 2 large s, 2H.

Spectre de masse (ESI) : m/z 368 (MH<sup>+</sup>)

15

#### Exemple 2

N-(3H-imidazol-4-ylméthyl)-N-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzenesulfonamide



20

#### Méthode A :

- La résine 1D (150 mg ; 0.266 mmol) est traitée par le chlorure de phényle sulfonyle (272 µl ; 2.12 mmol) dans un mélange pyridine / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1/1 (6 ml). Le  
25 mélange est agité 6 heures à température ambiante puis la résine est filtrée et lavée par



du DMF (3 x), MeOH (1 x), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x), MeOH (1 x), H<sub>2</sub>O (2 x), MeOH (2 x). La résine obtenue est ensuite clivée par traitement avec un mélange TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>SiH 50/50/10 (3 ml) pendant 2.5 heures. La résine est filtrée et lavée par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x) puis le filtrat est évaporé à sec pour conduire au produit désiré (148 mg) sous forme de sirop  
5 beige.

Méthode B :

Exemple 2A

4-(4-nitro-phenyl)-piperazine-1-N-9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonyl

10 La 1-(4-nitrophényl)pipérazine (1 g ; 4.82 mmol) dans une solution aqueuse de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> à 9 % (10 ml) est traitée à 0°C par une solution de N-(9-fluorenylméthoxycarbonyloxy)succinimide (1.79 g ; 5.30 mmol) dans le DMF (12 ml). Après 20 minutes d'agitation le mélange est repris avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et la phase organique est lavée à l'eau (2 x) puis séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporée à sec. Le sirop obtenu est  
15 purifié sur colonne de silice éluée par le mélange Ether de Pétrole(EDP)/acétate d'éthyle (AcOEt) 3/1. Le produit pur est obtenu sous la forme d'une poudre jaune (2.04 g ; 98 %).

RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub> (ppm) : 3.35 large s, 4H ; 3.60 large d, 4H ; 4.26 t, 1H ; 4.53 d, 2H ;  
20 6.80 d, 2H ; 7.32 t, 2H ; 7.41 t, 2H ; 7.57 d, 2H ; 7.77 d, 2H ; 8.12 d, 2H ;

Analyse élémentaire (C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)

% calculés : C 69.92 ; H 5.40 ; N 9.78

% trouvés : C 69.58 ; H 5.30 ; N 9.73

25

Exemple 2B

4-(4-amino-phenyl)-piperazine-1-N-9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonyl

30

Le composé 2A (2.04 g ; 4.75 mmol) en solution dans un mélange MeOH/THF 4/1 (80 ml) en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon (à 5%) (25 mg ; 0.03 mmol) est hydrogéné sous pression atmosphérique d'hydrogène à l'aide d'un ballon de baudruche. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est  
5 filtré sur célite et celle-ci est lavée au THF. Le filtrat est évaporé à sec pour conduire à un sirop beige (1.89 g ; 100 %) utilisé sans purification pour l'étape suivante.

RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub> (ppm) : 2.96 large s, 4H ; 3.61 large s, 4H; 4.26 t, 1H ; 4.46 d, 2H ; 6.65 d, 2H ; 6.80 d, 2H ; 7.30 t, 2H ; 7.38 t, 2H ; 7.58 d, 2H ; 7.76 d, 2H

10

#### Exemple 2C

Résine 4-{4-[(1-trityl-1H-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-N-9H-fluoren-9-ylmethyloxycarbonyl

Le composé 2C est préparé à partir de la résine 1C (600 mg ; 1.87 mmol/g ; 1.12  
15 mmol) et du composé 2B (1.34 g ; 3.36 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de l'exemple 1D. La résine obtenue (974 mg) est contrôlée par analyse HPLC d'un échantillon après clivage (TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1/4) et présente une pureté de 96 %.

20 Exemple 2D - Résine 4-{4-[benzenesulfonyl-(1-trityl-1H-imidazol-4-ylméthyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-N-9H-fluoren-9-ylmethyloxycarbonyl

La résine 2C (11.16 g ; 1.09 mmol/g ; 12.16 mmol) est gonflée avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 ml) puis elle est mise en suspension dans la pyridine (200 ml) et traitée par le chlorure de phényle sulfonyl (17.3 ml ; 97.3 mmol) à température ambiante pendant 6  
25 heures. La résine est ensuite filtrée et lavée successivement par DMF (3 x); MeOH (1 x); CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 x), MeOH (1 x), H<sub>2</sub>O (2 x) et MeOH (2 x). La résine obtenue est contrôlée par analyse HPLC d'un échantillon après clivage (TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1/4) et présente une pureté de 94%.

RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) du produit clivé : 3.04 large s, 4H ; 3.40 large s, 4H ; 4.28 t, 1H ; 4.41 d, 2H ; 4.82 s, 2H ; 6.78 q, 4H ; 7.35 t, 2H ; 7.41 m, 3H ; 7.63 m, 5H ; 7.74 m, 1H ; 7.89 d, 2H ; 8.97 s, 1H

30

Spectre de masse (ESI) : m/z 620 (MH<sup>+</sup>)

Exemple 2E - Résine N-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-N-(1-trityl-1H-imidazol-4-ylmethyl)-benzenesulfonamide

La résine 2D (4.4 g, 0.95 mmol/g, 4.18 mmol) est déprotégée par traitement avec une solution pipéridine/DMF 1/4 (50 ml) pendant 2 heures. La résine est ensuite filtrée et lavée successivement par DMF (3 x), MeOH (2 x), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x), DMF (1 x), MeOH (2 x).

Exemple 2 - N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-N-{4-[4-(thiophène-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzenesulfonamide

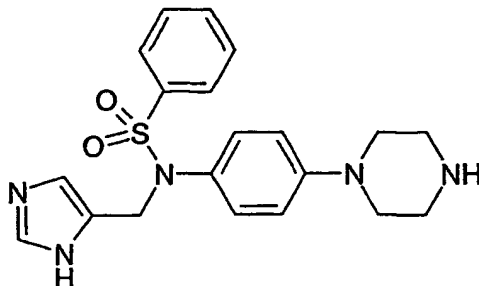
La résine 2E (75 mg ; 1.11 mmol/g ; 0.08 mmol) en suspension dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) en présence de diisopropyléthylamine (DIEA) (64 µl ; 0.32 mmol) est traité à température ambiante par le chlorure de thiophène-2-carbonyle (34 µl ; 0.32 mmol). Après 4 heures d'agitation, la résine est filtrée puis lavée successivement par DMF (3 x), MeOH (1 x), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x), MeOH (1 x), H<sub>2</sub>O (2 x), MeOH (2 x). La résine est ensuite clivée par traitement avec un mélange TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>SiH 5/5/1 (3 ml) pendant 2.5 heures pour conduire après évaporation du filtrat au produit attendu.

RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 3.21 large s, 4H ; 3.74 large s, 4H ; 4.82 s, 2H ; 6.82 m, 4H ; 7.14 t, 1H ; 7.41 s, 1H ; 7.44 d, 1H ; 7.62 m, 4H ; 7.74 m, 2H ; 8.97 s, 1H

Spectre de masse (ESI) : m/z 508 (MH<sup>+</sup>)

Exemple 3

N-(3H-imidazol-4-ylméthyl)-N-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-benzenesulfonamide



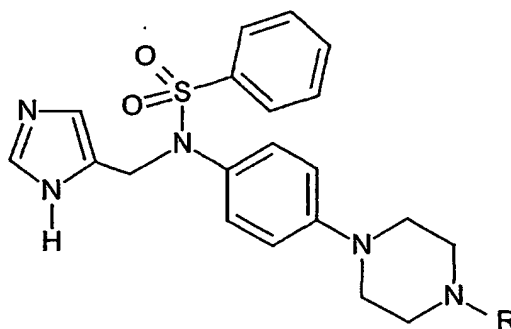
La résine 2E (50 mg ; 1.11 mmol/g ; 0.06 mmol) est clivée par traitement avec  
 5 un mélange TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>SiH 5/5/1 (3 ml) pendant 2.5 heures pour conduire au composé 3 (37 mg ; 91 %).

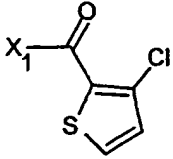
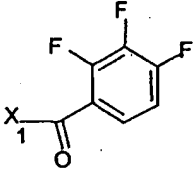
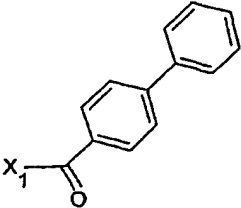
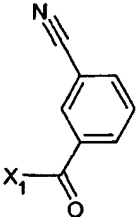
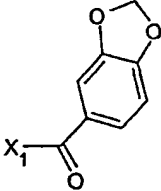
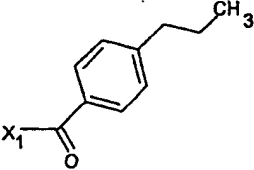
RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 3.19, large s, 4H ; 3.31 m, 4H ; 4.83 s, 2H ; 6.85 m, 4H ;  
 7.40 s, 1H ; 7.65 m, 4H ; 7.74 m, 1H ; 8.88 large s, 1H ; 8.94 s, 1H

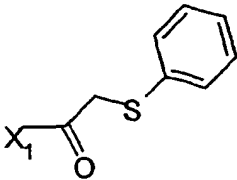
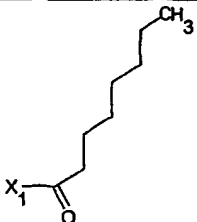
10 Spectre de masse (ESI) : m/z 398 (MH<sup>+</sup>)

Exemples 4 à 11

Les composés 4 à 11 ont été synthétisés dans les mêmes conditions que celles  
 décrites pour la préparation de l'exemple 2 à partir de la résine 2E (Méthode B).



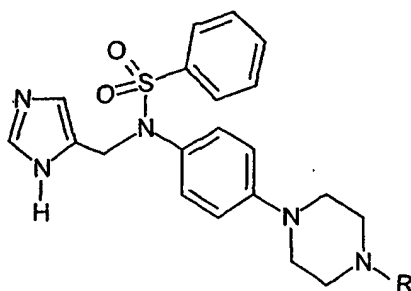
Exemple	R	Nom des composés	Spectre de masse ( $M^+H$ ) <sup>+</sup>
4		N-{4-[4-(3-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzenesulfonamide	543
5		N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-N-{4-[4-(2,3,4-trifluoro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzenesulfonamide	556
6		N-{4-[4-(Biphenyl-4-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzenesulfonamide	578
7		N-{4-[4-(2,6-Dimethoxy-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzenesulfonamide	527
8		N-{4-[4-(Benzo[1,3]dioxole-5-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzenesulfonamide	546
9		N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-N-{4-[4-(4-propyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzenesulfonamide	544

10		N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-N-{4-[4-(2-phenylsulfanyl-acetyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzenesulfonamide	548
11		N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-N-[4-(4-octanoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-benzenesulfonamide	524

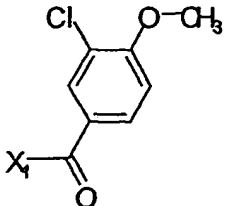
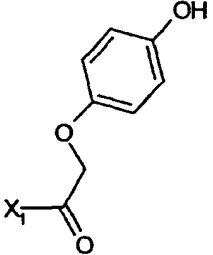
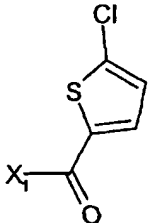
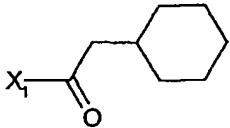
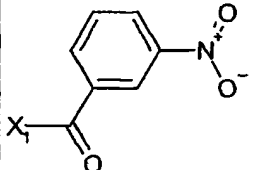
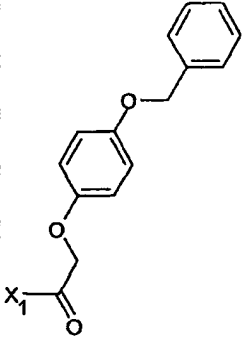
### Exemples 12 à 25

Les composés 12 à 25 ont été synthétisés selon la procédure générale suivante :

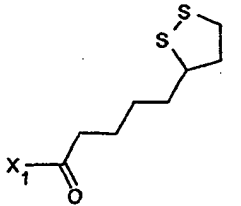
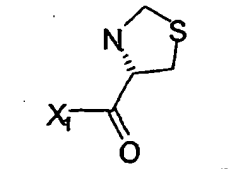
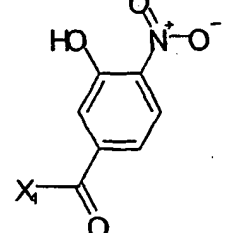
- La résine 2E (75 mg ; 1.11 mmol/g ; 0.08 mmol) en suspension dans le DMF (3 ml) en présence d'acide carboxylique (0.32 mmol) est traitée par le benzotriazole-1-yl-oxy-tris-(diméthylamino)-phosphoniumhexafluorophosphate (BOP) (177 mg ; 0.4 mmol), le N-hydroxybenzotriazole (HOBt) (54 mg ; 0.4 mmol) et la DIEA (69 µl ; 0.4 mmol) à température ambiante pendant 7 heures. La résine est filtrée puis lavée successivement avec DMF (3 x), MeOH (1 x), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x), MeOH (1 x), H<sub>2</sub>O (2 x), MeOH (2 x). La résine est ensuite clivée par traitement avec un mélange TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>SiH 5/5/1 (3 ml) pendant 2.5 heures pour conduire après évaporation du filtrat au produit attendu.



Exemple	R	Nom des composés	Spectre de masse ( $M^+H$ ) <sup>+</sup>
12		N-(4-{4-[2-Amino-3-(4-methoxy-phenyl)-propionyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzenesulfonamide	575
13		N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-N-{4-[4-(thiazolidine-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzenesulfonamide	513
14		N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-N-{4-[4-(3-methoxy-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzenesulfonamide	532
15		N-(4-{4-[2-(3,4-Dichloro-phenoxy)-acetyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzenesulfonamide	601
16		N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-N-{4-[4-(2-pentafluorophenyl-acetyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzenesulfonamide	606

17		N-{4-[4-(3-Chloro-4-methoxy-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzenesulfonamide	567
18		N-(4-{4-[2-(4-Hydroxy-phenoxy)-acetyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzenesulfonamide	548
19		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzenesulfonamide	543
20		N-{4-[4-(2-Cyclohexyl-acetyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzenesulfonamide	522
21		N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-N-{4-[4-(3-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzenesulfonamide	547
22		N-(4-{4-[2-(4-Benzoyloxy-phenoxy)-acetyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzenesulfonamide	638

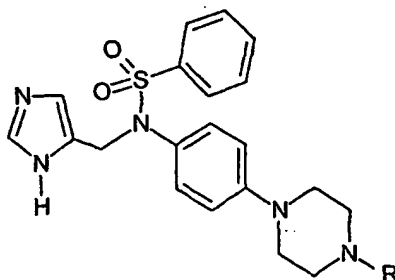


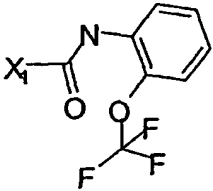
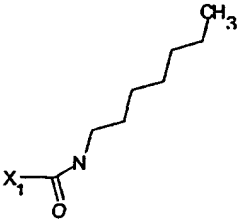
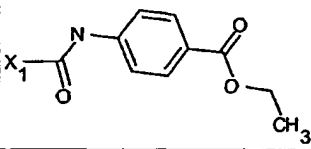
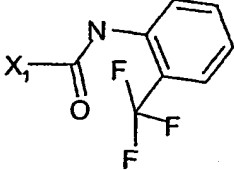
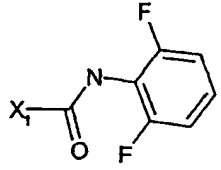
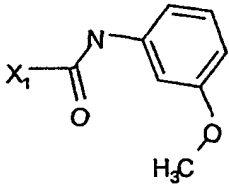
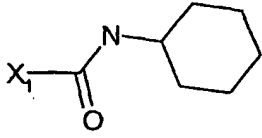
23		N-{4-[4-(5-[1,2]Dithiolan-3-yl-pentanoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzenesulfonamide	586
24		N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-N-{4-[4-(thiazolidine-4-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzenesulfonamide	513
25		N-{4-[4-(3-Hydroxy-4-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzenesulfonamide	563

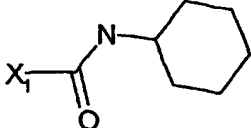
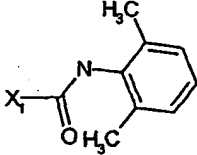
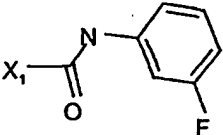
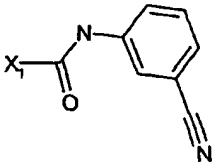
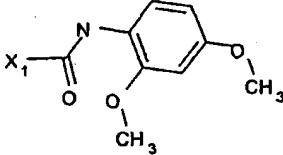
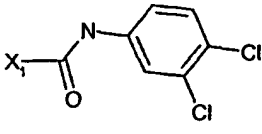
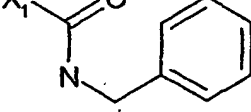
Exemples 26 à 39

Les composés 26 à 39 ont été synthétisés selon la procédure générale suivante :

La résine 2E (75 mg ; 1.11 mmol/g, 0.08 mmol) en suspension dans le toluène (4 ml) est traitée par un isocyanate (0.32 mmol) à 50°C pendant 4 heures. La résine est filtrée puis lavée successivement avec DMF (3 x), MeOH (1 x), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x), MeOH (1 x), H<sub>2</sub>O (2 x), MeOH (2 x). La résine est ensuite clivée par traitement avec un mélange TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>SiH 5/5/1 (3 ml) pendant 2.5 heures pour conduire après évaporation du filtrat au produit attendu.



Exemple	R	Nom des composés	Spectre de masse ( $M^+H$ ) <sup>+</sup>
26		4-{4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid (2-trifluoromethoxy-phenyl)-amide	601
27		4-{4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid heptylamide	539
28		4-[(4-{4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carbonyl)-amino]-benzoic acid ethyl ester	589
29		4-{4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid (2-trifluoromethyl-phenyl)-amide	585
30		4-{4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid (2,6-difluoro-phenyl)-amide	553
31		4-{4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid (3-methoxy-phenyl)-amide	547
32		4-{4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid phenylamide	517

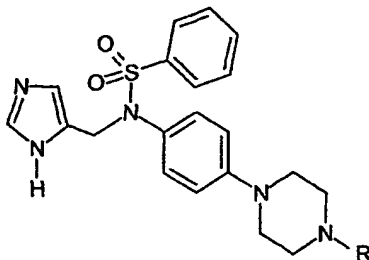
33		4-{4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid cyclohexylamide	523
34		4-{4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid (2,6-dimethyl-phenyl)-amide	545
35		4-{4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid (3-fluoro-phenyl)-amide	535
36		4-{4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid (3-cyano-phenyl)-amide	542
37		4-{4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid (2,4-dimethoxy-phenyl)-amide	577
38		4-{4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid (3,4-dichloro-phenyl)-amide	586
39		4-{4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid benzylamide	531

#### Exemples 40 à 47

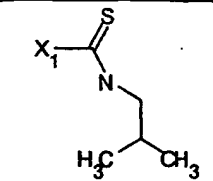
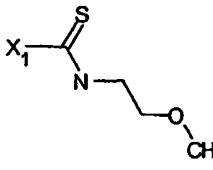
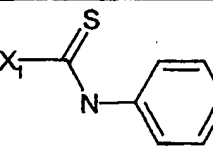
Les composés 40 à 47 ont été synthétisés selon la procédure générale suivante :

- La résine 2E (75 mg ; 0.8 mmol/g ; 0.06 mmol) en suspension dans le toluène (4 ml) est traitée par un isothiocyanate (0.24 mmol) à 50°C pendant 4 heures. La résine est filtrée puis lavée successivement avec DMF (3 x), MeOH (1 x), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x), MeOH (1 x), H<sub>2</sub>O (2 x), MeOH (2 x). La résine est ensuite clivée par traitement avec un

mélange TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>SiH 5/5/1 (3 ml) pendant 2.5 heures pour conduire après évaporation du filtrat au produit attendu.



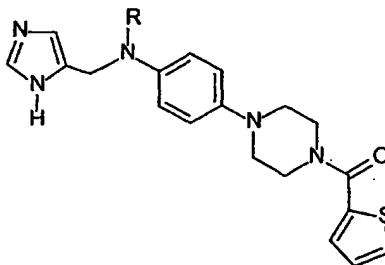
Exemple	R	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
40		4-{4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid propylamide	499
41		4-{4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid cyclohexylamide	539
42		4-{4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid cyclohexylmethyl-amide	553
43		4-{4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid benzylamide	547
44		4-{4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid phenethyl-amide	561

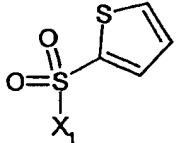
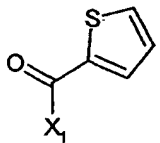
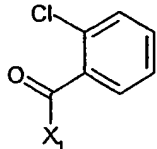
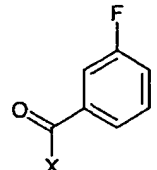
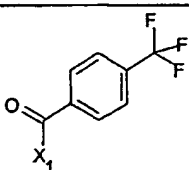
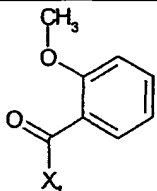
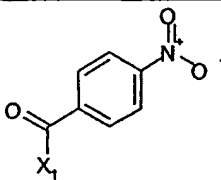
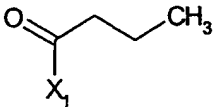
45		4-{4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid isobutylamide	513
46		4-{4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid (2-methoxy-ethyl)-amide	515
47		4-{4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid phenylamide	533

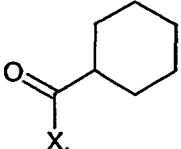
#### Exemples 48 à 56

Les composés 48 à 56 ont été synthétisés selon la procédure générale suivante :

La résine 1D (50 mg ; 1.77 mmol/g ; 0.084 mmol) en suspension dans la  
 5 pyridine (3 ml) est traitée à température ambiante par un chlorure d'acide (0.336 mmol)  
 pendant 7 heures. La résine est filtrée puis lavée successivement avec DMF (3 x),  
 MeOH (1 x), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x), MeOH (1 x), H<sub>2</sub>O (2 x), MeOH (2 x). La résine est ensuite  
 clivée par traitement avec un mélange TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>SiH 5/5/1 (3 ml) pendant 2.5  
 heures pour conduire après évaporation du filtrat au produit attendu.

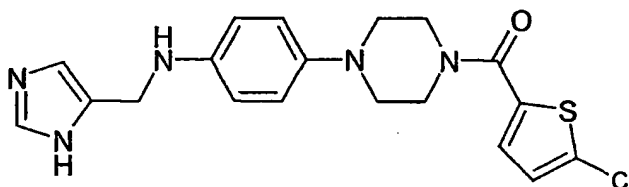


Exemple	R	Nom des composés	Spectre de masse (M+H) <sup>+</sup>
48		Thiophene-2-sulfonic acid (3H-imidazol-4-ylmethyl)-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amide	514
49		Thiophene-2-carboxylic acid (3H-imidazol-4-ylmethyl)-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amide	478
50		2-Chloro-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-N-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide	506
51		3-Fluoro-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-N-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide	490
52		N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-N-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-4-trifluoromethyl-benzamide	540
53		N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-2-methoxy-N-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide	502
54		N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-4-nitro-N-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide	517
55		N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-N-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-butyramide	438

56		Cyclohexanecarboxylic acid (3H-imidazol-4-ylmethyl)-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amide	478
----	---	--	-----

Exemple 57

(4-{4-[(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-(5-chloro-thiophen-2-yl)-methanone.



5

Exemple 57A - [4-(4-amino-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-chloro-thiophen-2-yl)-methanone.

Le composé 57A est préparé à partir de l'acide 5-chloro-2-thiophène  
 10 carboxylique (7.8 g ; 4.8 mmol) et de 1-(4-nitro-phenyl)-pipérazine (10 g ; 4.8 mmol)  
 selon les conditions utilisées pour la préparation de l'exemple 1B.

RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 2.94 t, 4H ; 3.74 large s, 4H ; 4.64 s, 2H ; 6.49 d, 2H ; 6.71  
 d, 2H ; 7.19 d, 1H ; 7.35 d, 1H

15

Spectre de masse (ESI) : m/z 322 (MH<sup>+</sup>)

Exemple 57B Résine 5-chloro-thiophen-2-yl-(4-{4-[(1-trityl-1H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-methanone

20 La résine 57B est préparée à partir du composé 57A (2.1 g ; 6.45 mmol) et de la  
 résine 1C (3g; 1.075 mmol/g ; 3.22 mmol) selon les conditions utilisées pour la  
 préparation de l'exemple 1D.

Exemple 57 - Résine 5-chloro-thiophen-2-yl-(4-{4-[(1-trityl-1H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-methanone

La résine 57B (100 mg) est clivée selon les conditions utilisées pour la préparation de l'exemple 1 à partir de 1D pour donner un sirop incolore (46 mg).

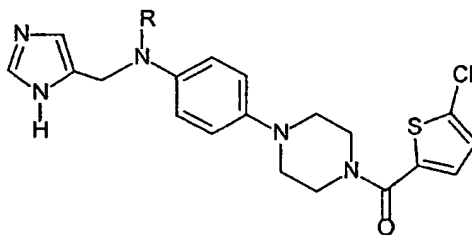
5

HPLC (C18, 220 nm, 100 % H<sub>2</sub>O à 100 % CH<sub>3</sub>CN (+ 0.1 % TFA) en 10 min) : pureté 99 % RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 3.16 large s, 4H ; 3.83 large s, 4H ; 4.31 s, 2H ; 6.65 d, 2H ; 6.99 m, 2H ; 7.18 d, 1H ; 7.38 d, 1H ; 7.54 s, 1H ; 9.00 d, 1H

10 Spectre de masse (ESI) : m/z 402 (MH<sup>+</sup>)

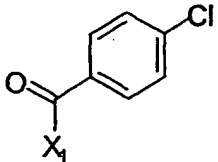
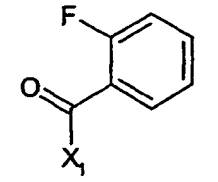
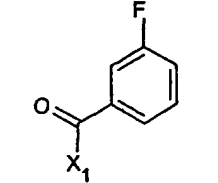
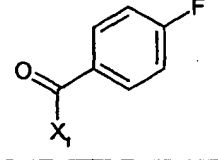
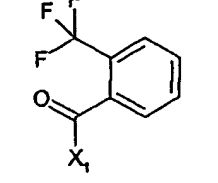
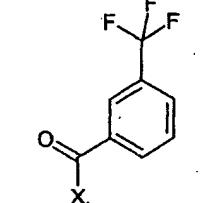
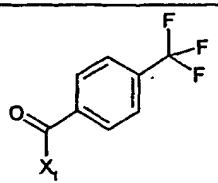
#### Exemples 58 à 77

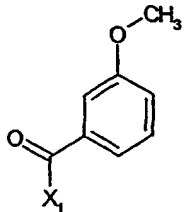
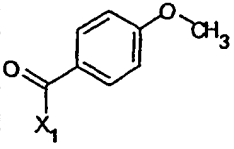
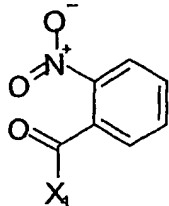
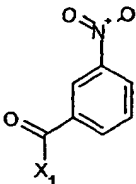
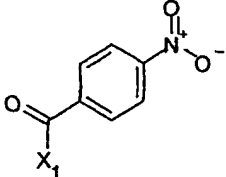
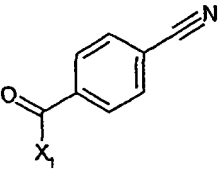
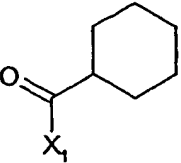
Les composés 58 à 77 ont été synthétisés à partir de la résine 57B (100 mg, 0.62 mmol/g, 0.62 mmol) et de chlorure d'acide (58 à 73) ou de chlorure de sulfonyle  
15 (74 à 77) (0.24 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation des exemples 48 à 56.

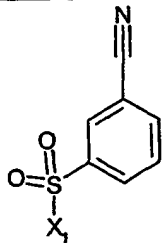
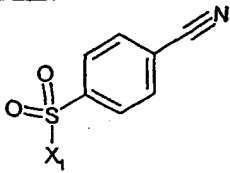
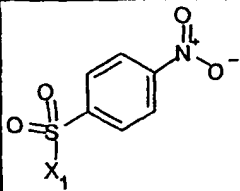
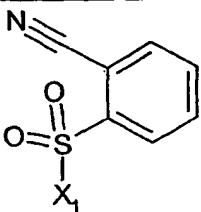


Exemple	R	Nom des composés	Spectre de masse (M+H) <sup>+</sup>
58		Thiophene-2-carboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amide	512 et 514
59		3-Chloro-N-{4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzamide	540 et 542



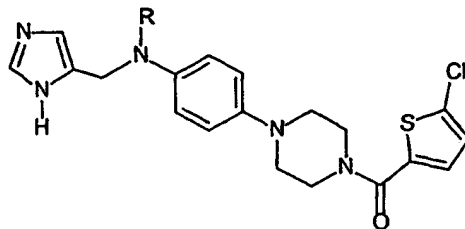
60		4-Chloro-N-{4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzamide	540 et 542
61		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-2-fluoro-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzamide	524 et 526
62		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3-fluoro-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzamide	524 et 526
63		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-4-fluoro-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzamide	524 et 526
64		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-2-trifluoromethyl-benzamide	574 et 576
65		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-3-trifluoromethyl-benzamide	574 et 576
66		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-4-trifluoromethyl-benzamide	574 et 576

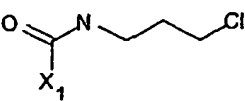
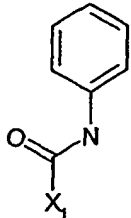
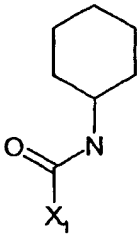
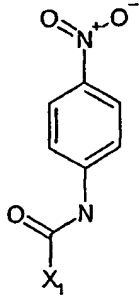
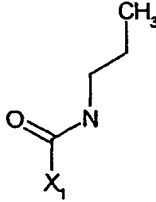
67		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-3-methoxybenzamide	536 et 538
68		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-4-methoxybenzamide	536 et 538
69		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-2-nitrobenzamide	551 et 553
70		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-3-nitrobenzamide	551 et 553
71		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-4-nitrobenzamide	551 et 553
72		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-4-cyano-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzamide	531 et 533
73		Cyclohexanecarboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amide	512 et 514

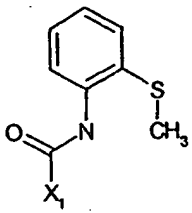
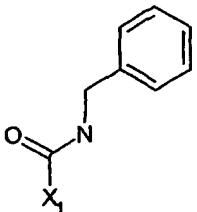
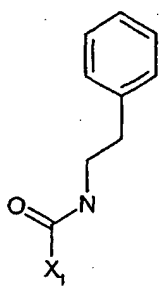
74		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3-cyano-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzenesulfonamide	567 et 569
75		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-4-cyano-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzenesulfonamide	567 et 569
76		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-4-nitrobenzenesulfonamide	587 et 589
77		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-2-cyano-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzenesulfonamide	567 et 569

#### Exemples 78 à 85

Les composés 78 à 85 ont été synthétisés à partir de la résine 57B (75 mg ; 1.22 mmol/g, 0.092 mmol) et d'isocyanates (0.37 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation des exemples 26 à 39.

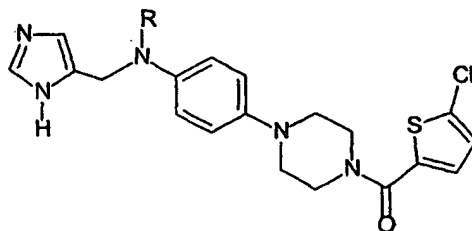


Exemple	R	Nom des composés	Spectre de masse (M+H) <sup>+</sup>
78		3-(3-Chloro-propyl)-1-{4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-1-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-urea	521 et 523
79		1-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-1-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-3-phenyl-urea	521 et 523
80		1-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3-cyclohexyl-1-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-urea	527 et 529
81		1-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-1-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-3-(4-nitro-phenyl)-urea	566 et 568
82		1-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-1-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-3-propyl-urea	487 et 489

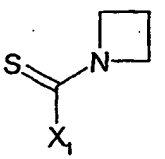
83		1-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-1-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-urea	567 et 569
84		3-Benzyl-1-{4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-1-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-urea	535 et 537
85		1-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-1-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-3-phenethyl-urea	549 et 551

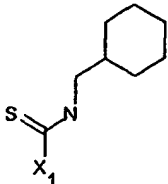
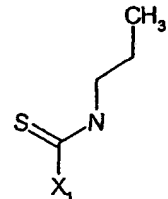
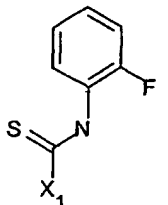
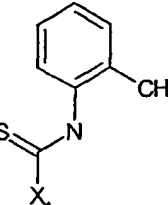
Exemples 86 à 90

Les composés 86 à 90 ont été synthétisés à partir de la résine 57B (75 mg ; 1.22 mmol/g ; 0.092 mmol) et d'isothiocyanates (0.37 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation des exemples 40 à 47.



5

Exemple	R	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
86		Azetidine-1-carbothioic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amide	501 et 503

87		1-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3-cyclohexylmethyl-1-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-thiourea	557 et 559
88		1-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-1-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-3-propyl-thiourea	503 et 505
89		1-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3-(2-fluoro-phenyl)-1-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-thiourea	555 et 557
90		1-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-1-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-3-o-tolyl-thiourea	551 et 553

#### Exemples 91 à 100

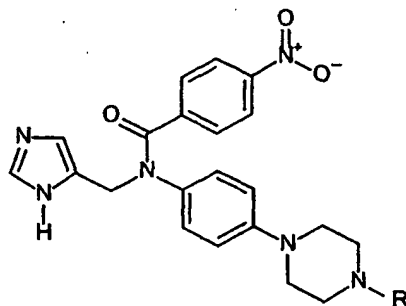
Exemple 91A : Résine 4-nitro-N-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-N-(1-trityl-1H-imidazol-4-ylmethyl)-benzamide

- 5 La résine 91A est préparée à partir de la résine 2C (2.6 g ; 1.03 mmol/g ; 2.68 mmol) et du chlorure de 4-nitrobenzoyle (2 g ; 2.7 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de la résine 2E.

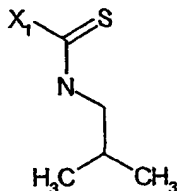
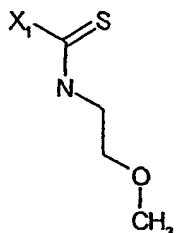
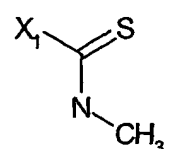
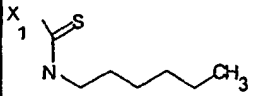
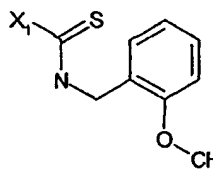
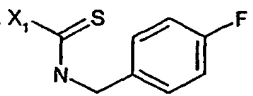
#### Exemples 91 à 100

- 10 Les composés 91 à 100 ont été synthétisés à partir de la résine 91A (80 mg ; 1.1 mmol/g ; 0.096 mmol) et d'isothiocyanates (0.38 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation des exemples 40 à 47.

37



Exemple	R	Noms des composés	Spectre de masse (M+H) <sup>+</sup>
91		N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-4-nitro- N-[4-(4-propylthiocarbamoyl- piperazin-1-yl)-phenyl]-benzamide	508
92		N-[4-(4-Cyclohexylthiocarbamoyl- piperazin-1-yl)-phenyl]-N-(3H- imidazol-4-ylmethyl)-4-nitro- benzamide	548
93		N-{4-[4-(Cyclohexylmethyl- thiocarbamoyl)-piperazin-1-yl]- phenyl}-N-(3H-imidazol-4- ylmethyl)-4-nitro-benzamide	562
94		N-[4-(4-Benzylthiocarbamoyl- piperazin-1-yl)-phenyl]-N-(3H- imidazol-4-ylmethyl)-4-nitro- benzamide	556

95		N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-N-[4-(4-isobutylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-4-nitro-benzamide	522
96		N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-N-[4-[4-(2-methoxy-ethylthiocarbamoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl]-4-nitro-benzamide	524
97		N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-N-[4-(4-methylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-4-nitro-benzamide	480
98		N-[4-(4-Hexylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-4-nitro-benzamide	550
99		N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-N-[4-[4-(2-methoxy-benzylthiocarbamoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl]-4-nitro-benzamide	586
100		N-[4-[4-(4-Fluoro-benzylthiocarbamoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl]-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-4-nitro-benzamide	574

Exemples 101 à 105

Exemple 101A : Résine cyclohexane carboxylic acid (4-piperazin-1-yl-phenyl)-(1-trityl-1H-imidazol-4-ylmethyl)-amide

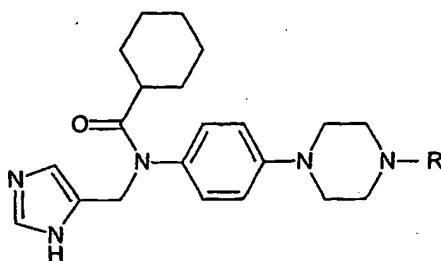


La résine 101A est préparée à partir de la résine 2C (2.6 g ; 1.03 mmol/g ; 2.68 mmol) et de cyclohexane carboxylique acid chloride (1.44 ml ; 10.7 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de la résine 2E.

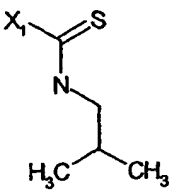
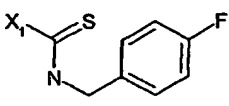
5

### Exemples 101 à 105

Les composés 101 à 105 ont été synthétisés à partir de la résine 101A (80 mg ; 1.1 mmol/g ; 0.096 mmol) et d'isothiocyanates (0.38 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation des exemples 40 à 47.

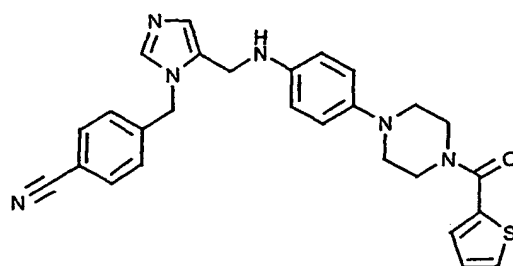


Exemple	R	Noms des composés	Spectre de masse (M+H)+
101		Cyclohexanecarboxylic acid (3H-imidazol-4-ylmethyl)-[4-(4-propylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-amide	469
102		Cyclohexanecarboxylic acid [4-(4-cyclohexylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amide	509
103		Cyclohexanecarboxylic acid [4-(4-benzylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amide	517

104		Cyclohexanecarboxylic acid (3H-imidazol-4-ylmethyl)-[4-(4-isobutylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-amide	483
105		Cyclohexanecarboxylic acid {4-[4-(4-fluoro-benzylthiocarbamoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amide	535

Exemple 106

4-[5-({4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenylamino}-methyl)-imidazol-1-ylmethyl]-benzonitrile



5

Exemple 106A - 4-(5-formyl-imidazol-1-ylmethyl)-benzonitrile

Le 1-trityl-1H-imidazole-4-carboxaldéhyde (Daninos-Zeghal S. et al., Tetrahedron, 1997, 53(22), 7605-14) (25 g ; 74.0 mmol) en solution dans le dichlorométhane (125 ml) en présence d'iodure de sodium (16.6 g ; 111.0 mmol) est traité par le bromure de 4-cyano-benzyle (21.74 ml ; 111.0 mmol) à température ambiante. Le milieu est ensuite chauffé à reflux, sous azote, pendant 24 heures puis dilué au dichlorométhane et lavé par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> et à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice éluée par un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Acétone 9/1 puis 1/1 pour conduire au produit pur sous la forme d'un solide jaune (4.8 g ; 27 %).

RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 5.62 s, 2H ; 7.32 d, 2H ; 7.82 d, 2H ; 8.01 s, 1H ; 8.31 s, 1H ; 9.70 s, 1H

Exemple 106 - 4-[5-({4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenylamino}-methyl)-imidazol-1-ylmethyl]-benzonitrile

Un mélange de composé 106A (50 mg ; 0.24 mmol) et du composé 1B (68 mg ; 0.237 mmol) dans le 1,2-dichloroéthane (1.2 ml) en présence d'acide acétique (74 µl ; 1.42 mmol) est traité par le triacétoxyborohydrure de sodium (55 mg ; 0.26 mmol) à température ambiante. Après une nuit d'agitation le milieu est dilué à l'acétate d'éthyle, lavé par une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice éluée par mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 97.75/2/0.25 pour conduire au composé pur sous la forme d'un sirop beige (86 mg ; 75 %).

15

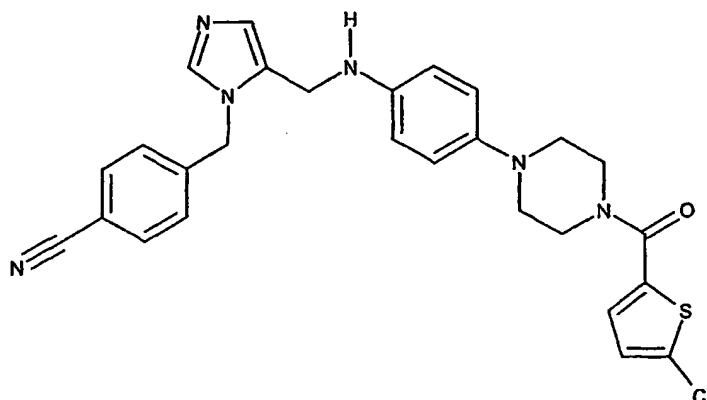
RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 2.95 t, 4H ; 3.75 t, 4H ; 3.99 d, 2H ; 5.36 s, 2H ; 5.47 t, 1H ; 6.46 d, 2H ; 6.74 d, 2H ; 6.89 s, 1H ; 7.13 dd, 1H ; 7.24 d, 2H ; 7.43 dd, 1H ; 7.72 d, 1H ; 7.75 dd, 1H ; 7.80 d, 2H

20 Spectre de masse (ESI) : m/z 483 (MH<sup>+</sup>)

Exemple 107

4-[5-({4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenylamino}-methyl)-imidazol-1-ylmethyl]-benzonitrile

42



Le composé 107 est préparé à partir du composé 106A (2 g ; 9.47 mmol) et du composé 57A (3.05 g ; 9.47 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de l'exemple 106. Le produit est obtenu sous la forme d'un sirop beige (4.38 g ; 89 %).

5

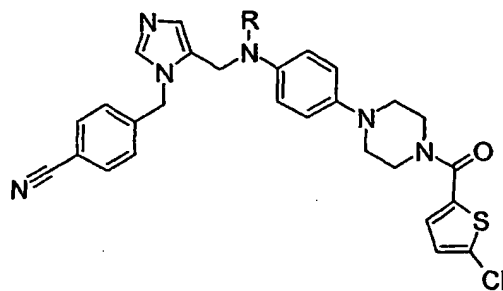
RMN  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 2.95 t, 4H ; 3.74 large s, 4H ; 3.99 d, 25H ; 5.36 s, 2H ; 5.47 t, 1H ; 6.46 d, 2H ; 6.73 d, 2H ; 6.88 s, 1H ; 7.18 d, 1H ; 7.24 d, 2H ; 7.34 d, 1H ; 7.72 d, 1H ; 7.80 d, 2H

10 Spectre de masse (ESI) :  $m/z$  517 ( $\text{MH}^+$ )

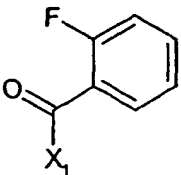
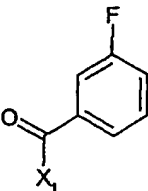
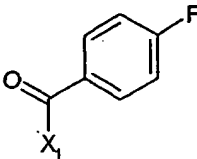
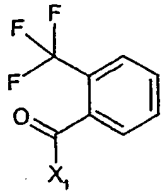
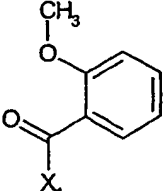
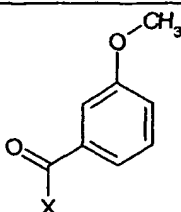
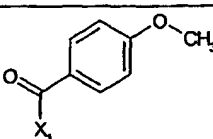
#### Exemples 108 à 124

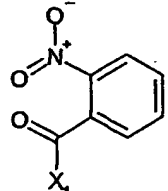
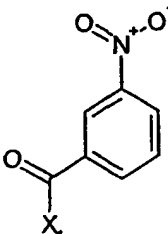
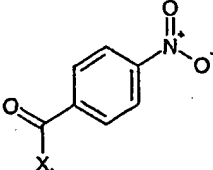
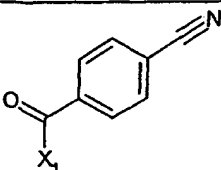
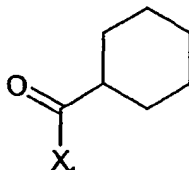
Les composés 108 à 124 ont été synthétisés selon la procédure générale suivante:

- 15 Le composé 107 (50 mg ; 0.097 mmol) en solution dans le dichlorométhane (1.5 ml) en présence de résine Polystyrène-diisopropyléthylamine (PS-DIEA) (80 mg ; 3.67 mmol/g ; 0.291 mmol) est traité à température ambiante par un chlorure d'acide (0.126 mmol) pendant 1h20. Le milieu est ensuite traité par addition de résine PS-trisamine (106 mg ; 3.66 mmol/g ; 0.39 mmol) et agité à température ambiante pendant 5 heures.
- 20 Le milieu est filtré et les résines sont rincées par du dichlorométhane et du méthanol. Le filtrat est évaporé à sec pour conduire au produit désiré.



Exemple	R	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
108		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide	621 et 623
109		Thiophene-2-carboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide	627 et 629
110		2-Chloro-N-{4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide	655 et 657
111		3-Chloro-N-{4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide	655 et 657
112		4-Chloro-N-{4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide	655 et 657

113		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-2-fluoro-benzamide	639 et 641
114		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-fluoro-benzamide	639 et 641
115		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-4-fluoro-benzamide	639 et 641
116		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-2-trifluoromethyl-benzamide	689 et 691
117		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-2-methoxy-benzamide	651 et 653
118		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-methoxy-benzamide	651 et 653
119		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-4-methoxy-benzamide	651 et 653

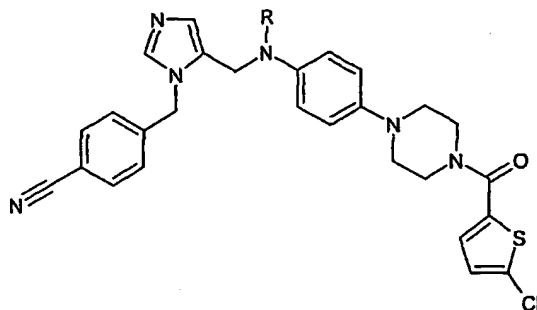
120		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-2-nitro-benzamide	666 et 668
121		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-nitro-benzamide	666 et 668
122		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-4-nitro-benzamide	666 et 668
123		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-4-cyano-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide	646 et 648
124		Cyclohexanecarboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide	627 et 629

#### Exemples 125 à 128

Les composés 125 à 128 ont été synthétisés selon la procédure générale suivante :

- 5 Le composé 107 (50 mg ; 0.097 mmol) en solution dans le dichlorométhane (1.5 ml) en présence de résine PS-DIEA (80 mg ; 3.67 mmol/g ; 0.291 mmol) est traité à température ambiante par un chlorure de sulfonyle (0.126 mmol) pendant 1h20. Le milieu est ensuite traité par addition de résine PS-trisamine (106 mg ; 3.66 mmol/g ;

0.39 mmol) et agité à température ambiante pendant 5 heures. Le milieu est filtré et les résines sont rincées par du dichlorométhane et du méthanol. Le filtrat est évaporé à sec pour conduire au produit désiré.

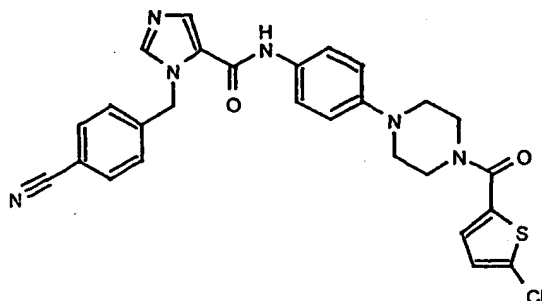


Exemple	R	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
125		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzenesulfonamide	657 et 659
126		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-2-cyano-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzenesulfonamide	682 et 684
127		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3-cyano-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzenesulfonamide	682 et 684
128		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-4-cyano-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzenesulfonamide	682 et 684



Exemple 129

3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazole-4-carboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amide



5      Exemple 129A - 1-Trityl-1H-imidazole-4-carboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amide

Un mélange d'acide 1-trityl-1H-imidazole-4-carboxylique (Hunt, J.J. et al. J. Med. Chem., 1996, 39/2, 353-358) (373 mg ; 1.05 mmol) et du composé 57A (308 mg ; 0.956 mmol) en solution dans le dichlorométhane (4 ml) en présence de DIEA (0.25 ml ; 1.43 mmol) est traité par le HOObt (171 mg ; 1.05 mmol) et l'EDC (202 mg ; 1.05 mmol) à température ambiante pendant 4 heures. Le milieu est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice éluee par un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 97.75/2/0.25 pour conduire au composé pur (444 mg ; 70 %).

Spectre de masse (ESI) : m/z 658 (MH<sup>+</sup>)

20      Exemple 129 - 3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazole-4-carboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amide

Le composé 129A (222 mg ; 0.337 mmol) en solution dans l'acétate d'éthyle (2.9 ml) est traité par le bromure de 4-cyano-benzyle (69 mg ; 0.353 mmol). Le mélange est agité 16 heures à reflux, de l'iodure de potassium (56 mg ; 0.337 mmol) est additionné et de nouveau du bromure de 4-cyano-benzyle (69 mg ; 0.353 mmol) puis le mélange est agité 12 heures de plus à reflux. Le milieu est repris dans du méthanol

(2 ml) puis agité 1 h 30 à reflux. Le mélange est évaporé à sec et le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice éluée par un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  97.75/2/0.25 pour conduire au produit pur (18 mg ; 11 %).

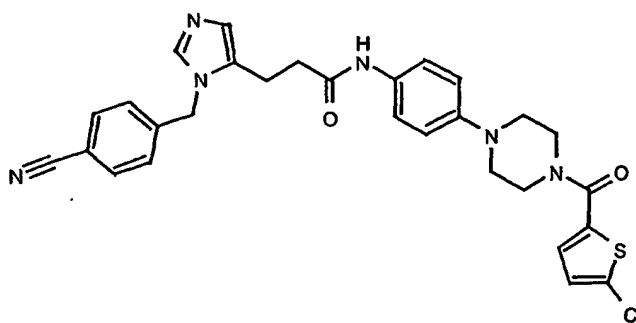
- 5 RMN  $^1\text{H}$ , DMSO- $\text{d}_6$  (ppm) : 3.15 t, 4H ; 3.77 large s, 4H ; 5.67 s, 2H ; 6.92 d, 2H ; 7.18 d, 1H ; 7.30 d, 2H ; 7.37 d, 1H ; 7.47 d, 2H ; 7.79 d, 2H ; 7.84 s, 1H ; 8.07 s, 1H ; 9.95 s, 1H

Spectre de masse (ESI) : m/z 531 et 533 ( $\text{MH}^+$ )

10

#### Exemple 130

N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-yl]-propionamide



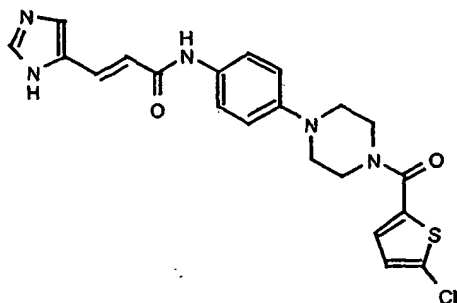
- 15 Le composé 130 est préparé à partir de l'acide 3-(1-trityl-1H-imidazole-4-yl)-propionique (402 mg ; 1.05 mmol) et du composé 57A (308 mg ; 0.956mmol) selon les conditions décrites pour la préparation de l'exemple 129. Le produit est isolé pur sous la forme d'un solide beige (18 mg ; 10 %).

- 20 RMN  $^1\text{H}$ , DMSO- $\text{d}_6$  (ppm) : 2.53 t, 2H ; 2.64 t, 2H ; 3.13 t, 4H ; 3.77 large s, 4H ; 5.33 s, 2H ; 6.74 s, 1H ; 6.89 d, 2H ; 7.18 d, 1H ; 7.24 d, 2H ; 7.38 d, 1H ; 7.42 d, 2H ; 7.74 s, 1H ; 7.84 d, 2H ; 9.77 s, 1H

Spectre de masse (ESI) : m/z 559 ( $\text{MH}^+$ )

Exemple 131

N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3-(3H-imidazol-4-yl)-acrylamide



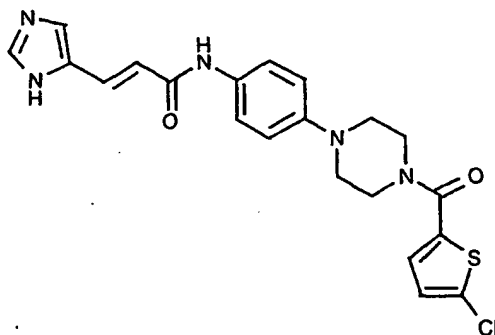
5 Lors de la réaction de formation du composé 130, il se forme un produit secondaire correspondant à la structure du composé 131 qui est isolé lors de la purification (30 mg ; 16 %) sous la forme d'un sirop beige.

RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 2.56 t, 2H ; 2.76 t, 2H ; 3.13 t, 4H ; 3.77 large s, 4H ; 6.81  
10 s, 1H ; 6.90 d, 2H ; 7.17 d, 2H ; 7.37 d, 2H ; 7.46 d, 2H . 7.51 s, 1H ; 9.77 s, 1H

Spectre de masse (ESI) : m/z 444 (MH<sup>+</sup>)

Exemple 132

15 N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3-(3H-imidazol-4-yl)-acrylamide



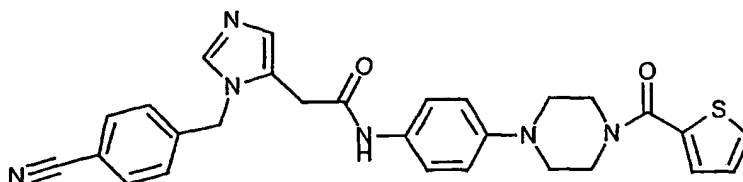
Le composé 132 est obtenu dans les mêmes conditions que le composé 131, sauf que dans ce cas précis il constitue le seul composé formé lors de la réaction. Il est formé à partir de l'acide 3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-acrylique (400 mg ; 1.05 mmol) et du composé 57A (308 mg ; 0.956 mmol) pour conduire au produit pur sous la forme d'un solide jaune (70 mg, 33 %).

RMN  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 3.15 t, 4H ; 3.78 large s, 3H ; 6.70 d, 1H ; 6.92 d, 2H ; 7.17 d, 1H ; 7.37 d, 1H ; 7.39 d, 1H ; 7.43 s, 1h . 7.57 d, 2H ; 7.74 s, 1H ; 9.92 s, 1H ; 12.36 large s, 1H

Spectre de masse (ESI) : m/z 442 ( $\text{MH}^+$ )

#### Exemple 133

2-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-yl]-N-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-acetamide

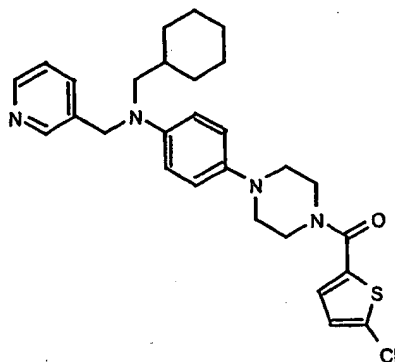


Le composé 133 est préparé à partir de l'acide [3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-yl]-acétique (70 mg ; 0.290 mmol) et du composé 1B (110 mg ; 0.319 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation de l'exemple 129A.

Spectre de masse (ESI) : m/z 511 ( $\text{MH}^+$ )

Exemple 134

(5-Chloro-thiophen-2-yl)-{4-[4-(cyclohexylmethyl-pyridin-3-ylmethyl-amino)-phenyl]-piperazin-1-yl}-methanone



5        Exemple 134A - (5-chloro-thiophen-2-yl)-(4-{4-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-methanone

Le composé 134A est préparé à partir de la 3-pyridinecarboxaldéhyde (88 µl ; 0.934 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation de l'exemple 106. Le produit est isolé pur sous la forme d'un sirop jeune (366 mg ; 95 %).

10

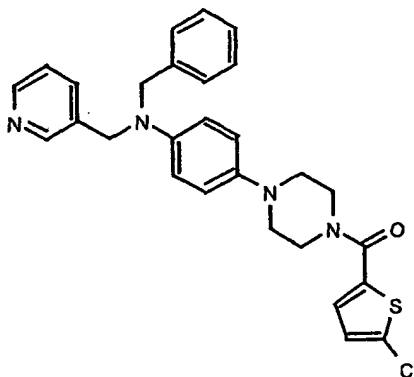
RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 2.94 t, 4H ; 3.74 large s, 4H ; 4.24 d, 2H ; 5.90 t, 1H ; 6.53 d, 2H ; 6.75 d, 2H ; 7.16 d, 1H ; 7.33 m, 2H ; 7.73 d, 1H ; 8.41 dd, 1H ; 8.55 d, 1H

Spectre de masse (ESI) : m/z 4/3 (MH<sup>+</sup>)

15

Exemple 135

{4-[4-(Benzyl-pyridin-3-ylmethyl-amino)-phenyl]-piperazin-1-yl}-(5-chloro-thiophen-2-yl)-methanone



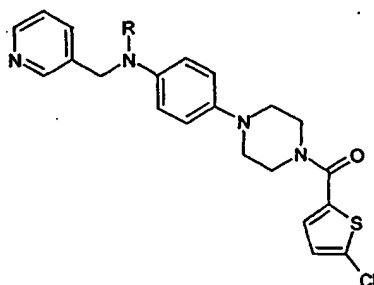
5        Le composé 134A (45 mg ; 0.109 mmol) en solution dans le DMSO (0.5 ml) est traité, à température ambiante, par le bromure de benzyle (14 µl ; 0.120 mmol) puis, après 15 min, par le 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ene (DBU) (25 µl ; 0.163 mmol). Le mélange est agité une nuit à température ambiante puis il est dilué à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est  
10    séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne éluee par un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Acétone 5/1 + 0.2 % Et<sub>3</sub>N. Le produit pur est isolé sous la forme d'un sirop jaune (28 mg ; 51 %).

Spectre de masse (ESI) : m/z 503 (MH<sup>+</sup>)

15

Exemples 136 à 140

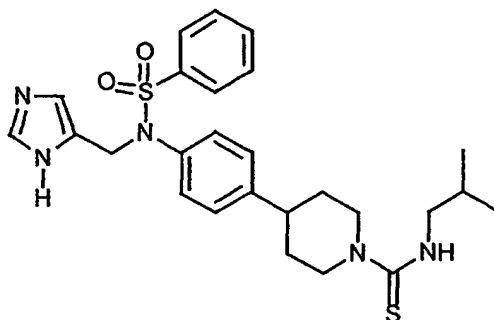
Les composés 136 à 140 ont été synthétisés à partir du composé 134A (45 mg ; 0.105 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation des exemples 108 à 124 et 125 à 128.



Exemple	R	Nom des composés	Spectre de masse (M+H) <sup>+</sup>
136		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-4-cyano-N-pyridin-3-ylmethyl-benzenesulfonamide	578 et 580
137		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-4-cyano-N-pyridin-3-ylmethyl-benzamide	542 et 544
138		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3-fluoro-N-pyridin-3-ylmethyl-benzamide	535 et 537
139		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-4-nitro-N-pyridin-3-ylmethyl-benzamide	562 et 564
140		Cyclohexanecarboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-pyridin-3-ylmethyl-amide	523 et 525

Exemple 141

4-{4-[benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperidine-1-carbothioic acid isobutyl-amide



5      Exemple 141A - 4-(4-nitro-phenyl)-piperidine

Le chlorhydrate de 4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (10.38 g ; 53.0 mmol) en solution dans le méthanol (160 ml) en présence de palladium sur charbon (5 %) (1.04 g) est hydrogéné sous 30 psi d'hydrogène pendant 1 heure. Le milieu est filtré sur célite et le filtrat évaporé à sec pour conduire au chlorhydrate de 4-phénylpipéridine (10.17 g ; 97%). Cet intermédiaire (13 g ; 65.7 mmol) est repris dans le chloroforme (430 ml), refroidi à 0°C puis traité par du nitrate de cuivre, 2.5-hydrate (15.3 g ; 65.7 mmol) pendant 15 minutes. On additionne alors le mélange goutte à goutte en 45 minutes sur une solution d'anhydride trifluoroacétique (65 ml ; 460 mmol) dans le chloroforme (70 ml). Après 48 heures d'agitation à 0°C, le milieu est versé sur de la glace, dilué au dichlorométhane et neutralisé par addition de soude concentrée (85 ml). Le milieu est extrait plusieurs fois au dichlorométhane puis les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, éluée par un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 96.5/3/0.5 pour conduire au composé 141A pur (8.35 g ; 68 %).

20

RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 1.52 m, 2H ; 2.59 t, 2H ; 2.75 dt, 1H ; 3.19 large s, 2H ; 7.52 d, 2H ; 8.16 d, 2H

Spectre de masse (ESI) : 207 (MH<sup>+</sup>)



Exemple 141B - 4-(4-nitro-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid 9H-fluoren-9-ylmethyl ester

Le composé 141A (500 mg ; 2.42 mmol) en solution dans le DMF (18 ml) est  
5 traité à 0°C par le Fmoc-succinimide (981 mg ; 2.91 mmol) en solution dans le DMF  
(10 ml). Après 30 minutes d'agitation à 0°C le milieu est dilué au dichlorométhane par  
le Fmoc-succinimide (981 mg ; 2.91 mmol) en solution dans 10 ml de DMF. Après 30  
minutes d'agitation à 0°C le milieu est dilué au dichlorométhane et lavé à l'eau et par  
une solution d'HCl (1 N). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée  
10 à sec. Le sirop obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice éluee par un  
mélange d'éther de pétrole/Acétate d'éthyle 85/15 à 70/30. Le produit pur est obtenu  
sous la forme d'un sirop jaune pâle (834 mg ; 80 %).

RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 1.30 m, 2H ; 1.70 large s, 2H ; 2.85 m, 3H ; 3.88 large s,  
15 1H ; 4.07 large s, 1H ; 4.29 t, 1H ; 4.40 large s, 1H ; 4.50 large s, 1H ; 7.35 t, 2H ; 7.42  
t, 2H ; 7.50 d, 2H ; 7.65 d, 2H ; 7.86 d, 2H ; 8.18 d, 2H.

Spectre de masse (ESI) : m/z 429 (MH<sup>+</sup>)

20 Exemple 141C - 4-(4-amino-phenyl)-piperidin-1-carboxylic acid 9H-fluoren-9-ylmethyl ester

Le composé 141B (5.02 g ; 11.7 mmol) en solution dans un mélange  
MeOH/THF (4/1) en présence d'HCl (2 N) (2.9 ml ; 58.5 mmol) et d'une quantité  
catalytique de palladium sur charbon (à 5%) (251 mg) est hydrogéné sous pression  
25 atmosphérique d'hydrogène pendant 6 heures. Le milieu est ensuite filtré sur célite et le  
filtrat évaporé à sec. Le sirop obtenu est repris dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et lavé à la soude (1N)  
puis à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée à sec. Le  
sirop obtenu est chromatographié sur colonne de silice éluee par un mélange Ether de  
pétrole/acétate d'éthyle 9/1. Le produit pur est obtenu sous la forme d'un solide blanc  
30 (4.29 g ; 85 %).

RMN  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 1.25 large s, 2H ; 1.60 large s, 2H ; 2.78 large s, 3H ; 3.87 large s, 1H ; 4.02 d, 1H ; 4.28 t, 1H ; 4.36 large s, 1H ; 4.45 large s, 1H ; 4.85 s, 2H ; 6.49 d, 2H ; 6.83 d, 2H ; 7.34 t, 2H ; 7.41 t, 2H ; 7.64 d, 2H ; 7.89 d, 2H

5 Spectre de masse (ESI) :  $m/z$  399 ( $\text{MH}^+$ )

Analyse élémentaire ( $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ ) % calculés : C 78.36 ; H 6.58 ; N 7.03

% trouvés : C 77.98 ; H 6.61 ; N 7.05

Exemple 141D - Résine 4-{4-[(1-trityl-1H-imidazol-4-ylmethyl)--amino-phenyl]-piperidin-1-carboxylic acid 9H-fluoren-9-ylmethyl ester

La résine 141D est préparée à partir de la résine 1C (2.0 g ; 1.7 mmol/g ; 3.4 mmol) et du composé 141C (2.44 g ; 6.12 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de l'exemple 1D. La résine obtenue (3.25 g) est contrôlée par analyse HPLC d'un échantillon après clivage ( $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1/4) et présente une pureté de 91% (HPLC C18, 220 nm, 100 %  $\text{H}_2\text{O}$  à 100 %  $\text{CH}_3\text{CN}$  (+ 0.1 % TFA) en 10 min).

Exemple 141E - Résine N-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-N-(1-trityl-1H-imidazol-4-ylmethyl)-benzenesulfonamide

La résine 141E est préparée à partir de la résine 141D (506.9 mg ; 1.03 mmol/g ; 0.522 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de l'exemple 2E à partir de 2C.

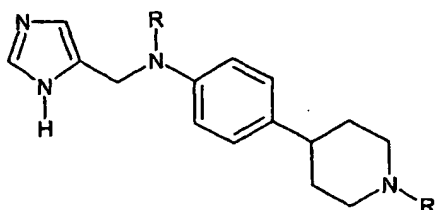
Exemple 141 - 4-{4-[benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperidine-1-carbothioic acid isobutyl-amide

Le composé 141 est préparé à partir de la résine 141E selon les conditions utilisées pour la préparation des exemples 40 à 47.

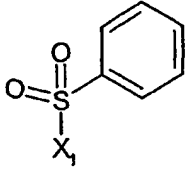
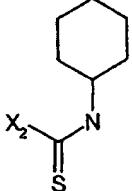
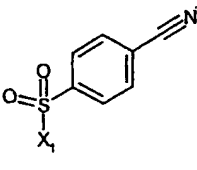
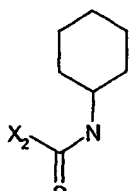
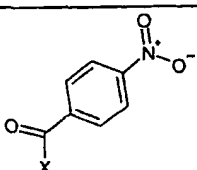
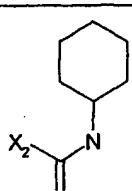
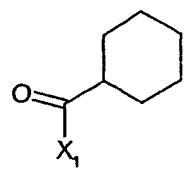
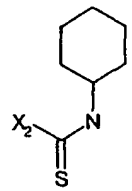
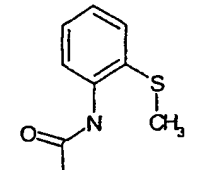
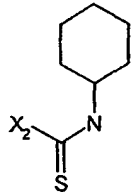
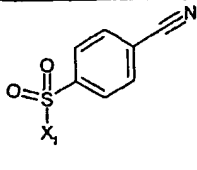
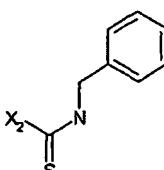
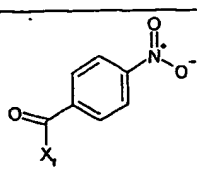
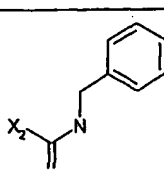
Spectre de masse (ESI) :  $m/z$  512 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

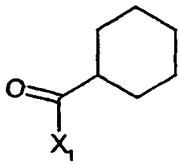
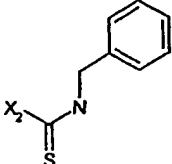
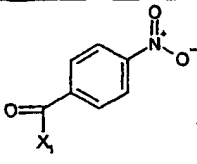
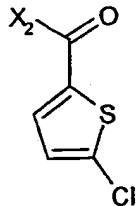
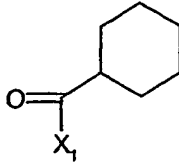
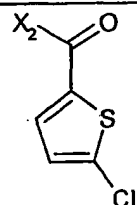
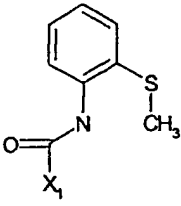
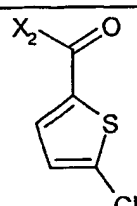
Exemples 142 à 157

Les composés 142 à 157 ont été préparés à partir de la résine 141E selon les conditions utilisées pour la préparation de l'exemple 141.



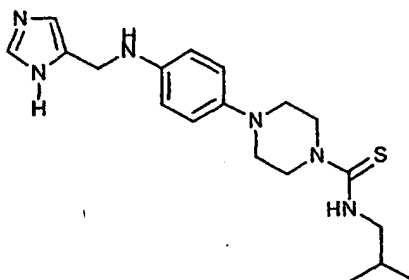
Exemple	R	R'	Nom des composés	Spectre de masse (M+H <sup>+</sup> )
142			4-{4-[(4-Cyano-benzenesulfonyl)-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperidine-1-carbothioic acid isobutyl-amide	537
143			N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-N-[4-(1-isobutylthiocarbamoyl-piperidin-4-yl)-phenyl]-4-nitro-benzamide	521
144			Cyclohexanecarboxylic acid (3H-imidazol-4-ylmethyl)-[4-(1-isobutylthiocarbamoyl-piperidin-4-yl)-phenyl]-amide	482
145			4-{4-[1-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-3-propyl-ureido]-phenyl}-piperidine-1-carbothioic acid isobutyl-amide	457
146			4-{4-[1-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-ureido]-phenyl}-piperidine-1-carbothioic acid isobutyl-amide	537

147			4-{4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperidine-1-carbothioic acid cyclohexylamide	538
148			4-{4-[(4-Cyano-benzenesulfonyl)-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperidine-1-carbothioic acid cyclohexylamide	563
149			N-[4-(1-Cyclohexylthiocarbamoyl-piperidin-4-yl)-phenyl]-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-4-nitrobenzamide	547
150			Cyclohexanecarboxylic acid [4-(1-cyclohexylthiocarbamoyl-piperidin-4-yl)-phenyl]-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amide	508
151			4-{4-[1-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-ureido]-phenyl}-piperidine-1-carbothioic acid cyclohexylamide	563
152			4-{4-[(4-Cyano-benzenesulfonyl)-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperidine-1-carbothioic acid benzylamide	571
153			N-[4-(1-Benzylthiocarbamoyl-piperidin-4-yl)-phenyl]-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-4-nitrobenzamide	555

154			Cyclohexanecarboxylic acid [4-(1-benzylthiocarbonyl-piperidin-4-yl)-phenyl]-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amide	516
155			N-{4-[1-(5-Chlorothiophene-2-carbonyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-4-nitrobenzamide	550
156			Cyclohexanecarboxylic acid {4-[1-(5-chlorothiophene-2-carbonyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amide	511
157			1-{4-[1-(5-Chlorothiophene-2-carbonyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-1-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-urea	566

**Exemple 158**

4-{4-[(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid  
isobutyl-amide



5

**Exemple 158A - 4-(4-Nitro-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid isobutyl-amide**

La 1-(4-nitrophényl)pipérazine (10 g ; 48.2 mmol) dans le toluène (200 ml) est traitée à température ambiante par l'isobutyle isocyanate (6.5 ml, 72.3 mmol). Après 2 h

d'agitation le mélange est repris avec de l'AcOEt et la phase organique est lavée à l'eau (2 x) puis séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporée à sec. Le produit est obtenu sous la forme d'une poudre jaune (15.5 g ; 100 %) qui est engagée directement dans la réaction suivante.

5 Spectre de masse (ESI) : m/z 323 (MH<sup>+</sup>)

Exemple 158B - 4-(4-Amino-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid isobutyl-amide

L'intermédiaire 158A (14.5 g ; 45.1 mmol) en solution dans l'EtOH (300 ml) est traité par le chlorure d'étain dihydraté (51 g ; 225.5 mmol) à 72 °C pendant 19 h. Le mélange  
10 est versé sur de la glace (500 ml) puis de l'AcOEt est ajouté (500ml) et le milieu est neutralisé par addition de NaHCO<sub>3</sub> saturé. Le milieu est extrait 3 fois avec de l'AcOEt puis la phase organique est lavée à l'eau et par une solution de NaCl saturée, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporée à sec. Le produit est obtenu sous la forme d'une poudre jaune purifiée sur colonne de silice éluee par le mélange dichlorométhane/acétone 2/1 puis  
15 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 97.75/2/0.25 pour conduire au produit pur sous la forme d'une poudre jaune (9.2 g ; 69 %).

Spectre de masse (ESI) : m/z 293 (MH<sup>+</sup>)

Exemple 158C - Résine 4-{4-[(1-Trityl-1H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-

20 piperazine-1-carbothioic acid isobutyl-amide

La résine 158C est préparée à partir de la résine 1C (1 g ; 1.94 mmol) et de l'intermédiaire 158B selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1D.

Exemple 158 - 4-{4-[(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-

25 carbothioic acid isobutyl-amide

Une fraction de la résine 158C (100 mg) est clivée selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1 à partir de 1D pour conduire au composé 158 sous la forme d'un sirop incolore (57mg).

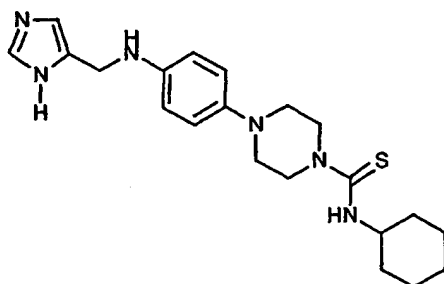
HPLC (C18, λ 220 nm, 100 % H<sub>2</sub>O à 100 % CH<sub>3</sub>CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté

30 96 %

Spectre de masse (ESI) : m/z 373 (MH<sup>+</sup>)

Exemple 159

4-{4-[(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid  
cyclohexylamide



5

Exemple 159A - Résine 4-{4-[(1-Trityl-1H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-  
piperazine-1-carbothioic acid cyclohexylamide

La résine 159A est préparée à partir de la résine 1C (1 g ; 1.94 mmol) selon la procédure  
décrite pour la préparation de l'exemple 158C.

10

Exemple 159 - 4-{4-[(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-  
carbothioic acid cyclohexylamide

Une fraction de la résine 159A (100 mg) est clivée selon la procédure décrite pour la  
préparation de l'exemple 1 à partir de 1D pour conduire au composé 159 sous la forme  
d'un sirop incolore (56 mg).

15

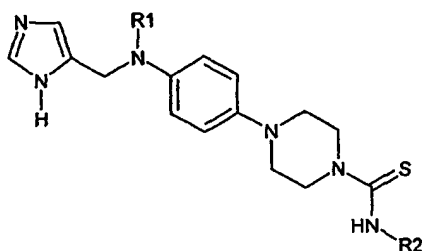
HPLC (C18,  $\lambda$  220 nm, 100 % H<sub>2</sub>O à 100 % CH<sub>2</sub>CN (+ 0.1 % TFA) en 8 mn) : pureté  
88 %

Spectre de masse (ESI) : m/z 399 (MH<sup>+</sup>)

20

Exemples 160 à 176

Les exemples 160 à 176 sont préparés à partir des résines 158C ou 159A (50 mg ; 0.8  
mmol/g ; 0.040 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation des exemples 48 à  
56.

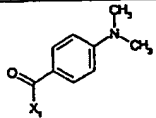
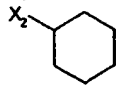


Exemple	R1	R2	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
160			N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)- N-[4-(4-isobutylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-benzamide	477
161			N-[4-(4-Cyclohexylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzamide	503
162			N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)- N-[4-(4-isobutylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-benzamide	491
163			N-[4-(4-Cyclohexylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-4-methyl-benzamide	517



164			4-Butyl-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-N-[4-(4-isobutylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-benzamide	533
165			4-Butyl-N-[4-(4-cyclohexylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzamide	559
166			N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-N-[4-(4-isobutylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3-methoxy-benzamide	507
167			N-[4-(4-Cyclohexylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-3-methoxy-benzamide	533
168			2-Chloro-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-N-[4-(4-isobutylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-benzamide	511
169			2-Chloro-N-[4-(4-cyclohexylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzamide	537

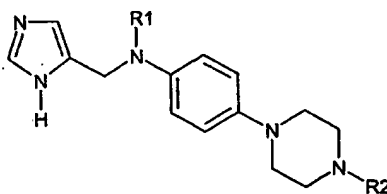
170			3-Fluoro-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-N-[4-(4-isobutylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-benzamide	495
171			N-[4-(4-Cyclohexylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3-fluoro-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzamide	521
172			N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-N-[4-(4-isobutylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide	545
173			4-Cyano-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-N-[4-(4-isobutylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-benzamide	502
174			4-Cyano-N-[4-(4-cyclohexylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzamide	528
175			4-Dimethylamino-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-N-[4-(4-isobutylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-benzamide	520

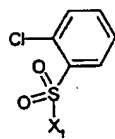
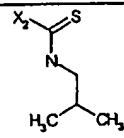
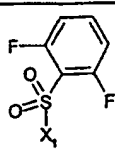
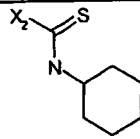
176			N-[4-(4-Cyclohexylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-4-dimethylamino-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzamide	546
-----	---	---	--	-----

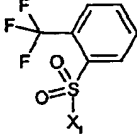
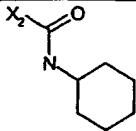
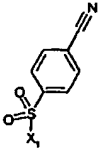
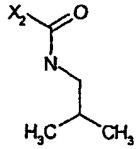
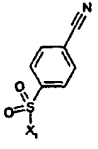
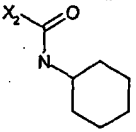
## Exemples 177 à 181

Les exemples 177 à 181 sont préparés à partir des résines 158C ou 159A (75 mg ; 1.1 mmol/g ; 0.083 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation des exemples 48 à

5 56.



Exemple	R1	R2	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
177			4-{4-[(2-Chlorobenzenesulfonyl)-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid isobutylamide	547
178			4-{4-[(2,6-Difluorobenzenesulfonyl)-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid	575

			cyclohexylamide	
179			4-{4-[(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-(2-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid cyclohexylamide	591
180			4-{4-[(4-Cyano-benzenesulfonyl)-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid isobutylamide	522
181			4-{4-[(4-Cyano-benzenesulfonyl)-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid cyclohexylamide	548

Suite au traitement acide lors du clivage, une transformation de certaines thiourées en urées est observée (exemples 179, 180 et 181).

5

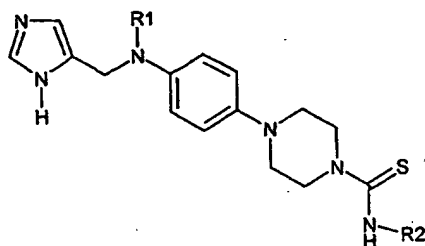
## Exemples 182 à 186

Les exemples 182 à 186 sont préparés selon la procédure générale suivante :

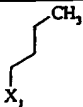
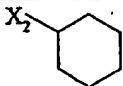
Les résines 158C (100 mg ; 0.8 mmol/g ; 0.1 mmol) ou 159A (130 mg ; 0.76 mmol/g ; 0.1 mmol) sont gonflées avec du dichloroéthane (3 ml) puis elle sont traitées par un aldéhyde (0.5 mmol) à température ambiante, en présence d'AcOH (58 µl, 1 mmol) et de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0.51 mmol) pendant 24 h. Les résines sont ensuite filtrées et lavées successivement par DMF (3 x); MeOH (1 x); CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 x), MeOH (1 x), H<sub>2</sub>O (2 x) et

10

MeOH (2 x). Les résines obtenues sont clivées par traitement avec un mélange TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>SiH 5/5/1 (3 ml) pendant 2.5 heures pour conduire après évaporation du filtrat aux produits attendus.

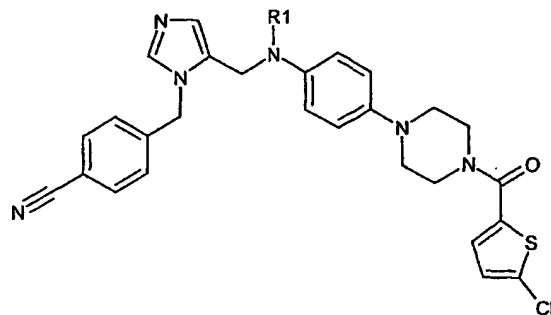


Exemple	R1	R2	Nom des composés	Spectre de masse (M+H) <sup>+</sup>
182			4-{4-[Butyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid isobutyl-amide	429
183			4-{4-[(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-methyl-amino]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid isobutyl-amide	387
184			4-{4-[(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-propyl-amino]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid isobutyl-amide	415
185			4-{4-[(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-propyl-amino]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid	441

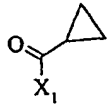
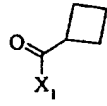
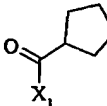
			cyclohexylamide	
186			4-{4-[Butyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid cyclohexylamide	455

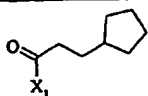
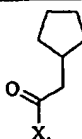
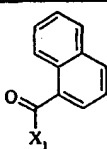
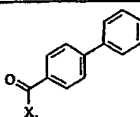
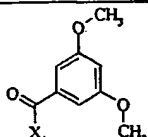
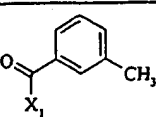
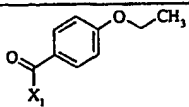
## Exemples 187 à 202

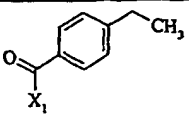
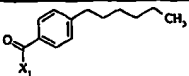
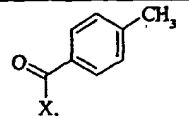
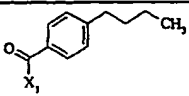
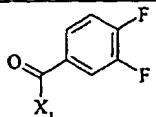
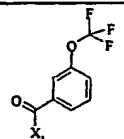
Les exemples 187 à 202 sont préparés à partir du composé 107 (50 mg ; 0.097 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation des exemples 108 à 124.



5

Exemple	R1	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
187		Cyclopropanecarboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide	585
188		Cyclobutanecarboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide	599
189		Cyclopentanecarboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide	613

190		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-cyclopentyl-propionamide	641
191		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-2-cyclopentyl-acetamide	627
192		Naphthalene-1-carboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide	671
193		Biphenyl-4-carboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide	697
194		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3,5-dimethoxy-benzamide	681
195		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-methyl-benzamide	635
196		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-4-ethoxy-benzamide	665

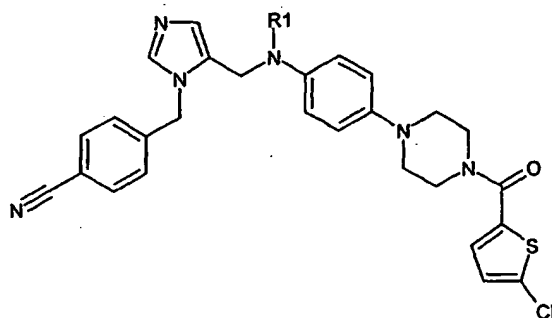
197		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-4-ethyl-benzamide	649
198		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-4-hexyl-benzamide	705
199		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-4-methyl-benzamide	635
200		4-Butyl-N-{4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide	677
201		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3,4-difluoro-benzamide	657
202		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-trifluoromethoxy-benzamide	705

## Exemples 203 à 214

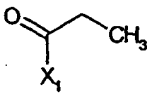
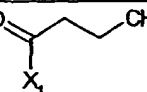
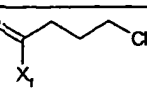
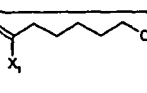
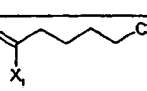
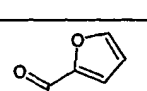

Les exemples 203 à 214 sont préparés à partir du composé 107 (50 mg ; 0.097 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation des exemples 108 à 124.



71

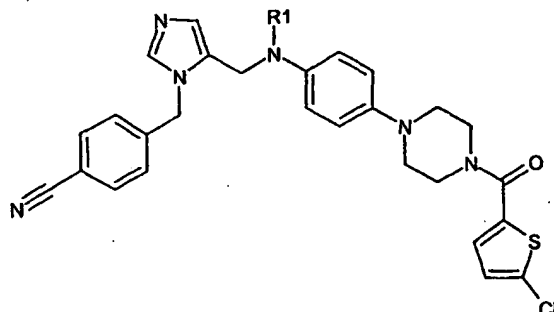


Exemple	R1	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
203		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-isobutyramide	587
204		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-acetamide	559
205		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-2-phenoxy-acetamide	651
206		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-2-phenyl-acetamide	635
207		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-phenyl-acrylamide	647

208		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-propionamide	573
209		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-butyramide	587
210		Pentanoic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide	601
211		Heptanoic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide	629
212		Hexanoic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide	615
213		Furan-2-carboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide	611
214		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-2-thiophen-2-yl-acetamide	641

Exemples 215 à 218

Les exemples 215 à 218 sont préparés à partir du composé 107 (50 mg ; 0.097 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation des exemples 125 à 128.



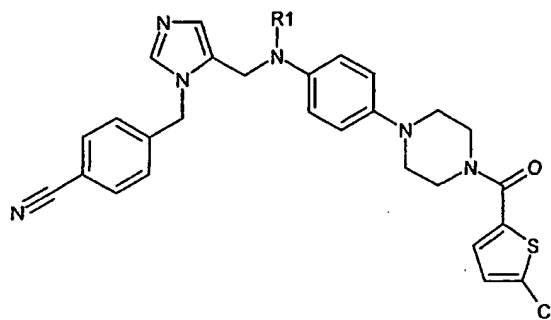
Exemple	R1	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
215		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-fluoro-benzenesulfonamide	675
216		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-methyl-benzenesulfonamide	671
217		Thiophene-2-sulfonic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide	663
218		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-methanesulfonamide	595

Les exemples 219 à 226 sont préparés selon la procédure générale suivante :

Les acides carboxyliques (400 mg) utilisés pour la préparation de cette librairie sont tout d'abord transformés en chlorures d'acide par traitement par le chlorure de thionyle (4 ml) à reflux pendant 5 h. Les intermédiaires formés sont évaporés à sec, coévaporés au dichlorométhane puis mis en solution dans le dichlorométhane à une concentration

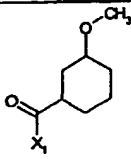
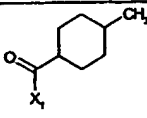
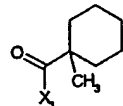
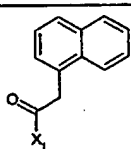
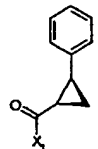
5 précise.

Ces solutions de chlorures d'acide sont alors utilisées pour traiter le composé 107 (50 mg ; 0.097 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation des exemples 108 à 124.



10

Exemple	R1	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
219		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3,4-dimethyl-benzamide	649
220		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-fluoro-4-methyl-benzamide	653
221		2-Chloro-N-{4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-5-methylsulfanyl-benzamide	701

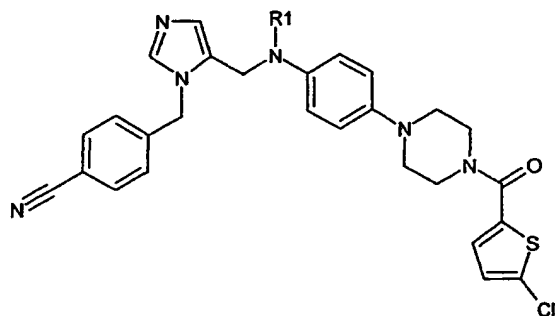
222		3-Methoxy-cyclohexanecarboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide	657
223		4-Methyl-cyclohexanecarboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide	641
224		1-Methyl-cyclohexanecarboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide	641
225		N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-2-naphthalen-1-yl-acetamide	685
226		2-Phenyl-cyclopropanecarboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide	661

## Exemples 227 à 237

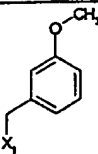
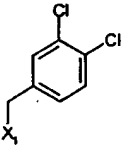
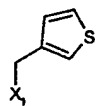
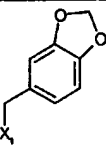
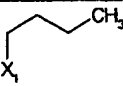
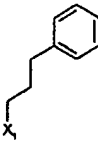
Les exemples 227 à 237 sont préparés selon la procédure générale suivante :

Le composé 107 (50 mg ; 0.097 mmol) en solution dans le MeOH (2.5 ml) est traité par  
 5 différentes aldéhydes (0.312 mmol) en présence d'AcOH (22 µl, 0.4 mmol) pendant 3 h  
 à température ambiante. De la résine MP-Cyanoborohydrure (86 mg ; 2.42 mmol/g ; 0.2  
 mmol) est ensuite additionnée et le milieu est agité 72 h à température ambiante. Le  
 milieu est évaporé à sec, repris dans le dichlorométhane (3 ml) et traité par de la résine  
 PS-Trisamine (283 mg ; 3.10 mmol). Après une nuit d'agitation à température ambiante  
 10 le milieu est filtré et le filtrat évaporé à sec pour conduire aux composés 227 à 237.

76



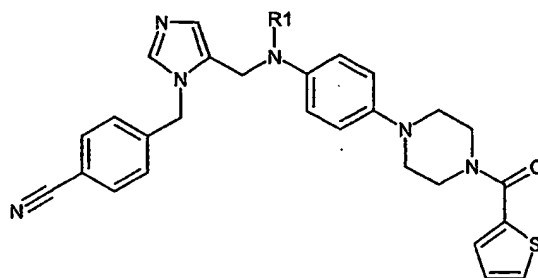
Exemple	R1	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
227		4-{5-[[{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-cyclohexylmethyl-amino]-methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile	613
228		4-{5-[(Benzyl-{4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amino)-methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile	607
229		4-(5-{[4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-(3-fluoro-benzyl)-amino]-methyl}-imidazol-1-ylmethyl)-benzonitrile	625
230		4-(5-{[4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-(4-fluoro-benzyl)-amino]-methyl}-imidazol-1-ylmethyl)-benzonitrile	625
231		4-(5-{[4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-(3-hydroxy-benzyl)-amino]-methyl}-imidazol-1-ylmethyl)-benzonitrile	623

232		4-(5-[[{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-(3-methoxy-benzyl)-amino]-methyl]-imidazol-1-ylmethyl)-benzonitrile	637
233		4-(5-[[{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-(3,4-dichloro-benzyl)-amino]-methyl]-imidazol-1-ylmethyl)-benzonitrile	675-677
234		4-{5-[[{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-thiophen-3-ylmethyl-amino)-methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile	613
235		4-{5-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-{4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amino)-methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile	651
236		4-{5-[(Butyl-{4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amino)-methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile	573
237		4-(5-[[{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-(3-phenyl-propyl)-amino]-methyl]-imidazol-1-ylmethyl)-benzonitrile	635

## Exemples 238 à 246

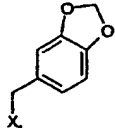
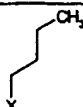
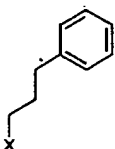
Les exemples 238 à 246 sont préparés à partir du composé 106 (50 mg ; 0.104 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation des exemples 227 à 237.

78



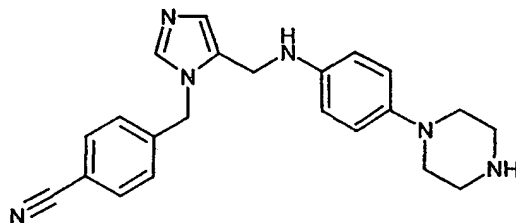
Exemple	R1	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
238		4-{5-[(3-Fluoro-benzyl)-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amino)-methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile	591
239		4-{5-[(4-Fluoro-benzyl)-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amino)-methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile	591
240		4-{5-[(4-Fluoro-benzyl)-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amino)-methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile	589
241		4-{5-[(3-Methoxy-benzyl)-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amino)-methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile	603
242		4-{5-[(3,4-Dichloro-benzyl)-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amino)-methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile	641
243		4-{5-[(4-[4-(Thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl)-thiophen-3-ylmethyl-amino)-methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile	579



244		4-{5-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amino)-methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile	617
245		4-{5-[(Butyl-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amino)-methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile	539
246		4-{5-[(3-Phenyl-propyl)-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amino)-methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile	601

## Exemple 247

4-{5-[(4-Piperazin-1-yl-phenylamino)-methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile



5 Exemple 247A - 4-(4-{[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid 9H-fluoren-9-ylmethyl ester

Un mélange du composé 106A (3.7 g ; 17.52 mmol) et du composé 2B (7 g ; 17.52 mmol) en solution dans le dichloroéthane (90 ml) en présence d'AcOH (5.5 ml ; 105.1 mmol) est agité 5 mn à température ambiante puis traité par le NaBH(OAc)<sub>3</sub> (4.1 g ; 19.27 mmol). Le mélange est agité une nuit à température ambiante puis il est dilué à l'AcOEt, lavé avec une solution de NaHCO<sub>3</sub> saturée, à l'eau et avec une solution de NaCl saturée. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporée à sec. Le produit obtenu sous la forme d'un sirop brun est purifié sur colonne de silice éluée par le mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 97.75/2/0.25 pour conduire au produit pur sous la forme d'une mousse beige (5.68 g ; 55 %).

15 Spectre de masse (ESI) : m/z 595 (MH<sup>+</sup>)

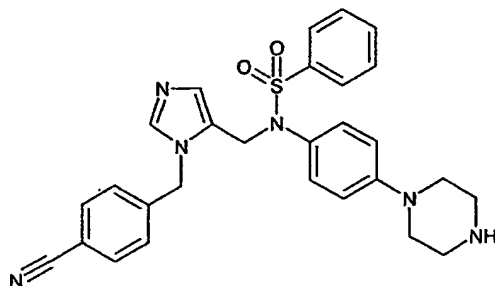
Exemple 247 - 4-{5-[(4-Piperazin-1-yl-phenylamino)-methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile

Le composé 247A (50 mg ; 0.084 mmol) en solution dans le DMF (1 ml) est traité par  
5 une solution à 5% de pipéridine dans le DMF (50 µl). Le mélange est agité 5 mn à  
température ambiante puis il est dilué à l'AcOEt, lavé à l'eau et avec une solution de  
NaCl saturée. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporée à sec. Le produit,  
obtenu sous la forme d'un sirop jaune, est purifié sur colonne de silice éluee par le  
mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 90/9/1 pour conduire au produit pur sous la forme de  
10 cristaux jaune (14 mg ; 45 %).

Spectre de masse (ESI) : m/z 373 (MH<sup>+</sup>)

#### Exemple 248

N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-  
15 benzenesulfonamide



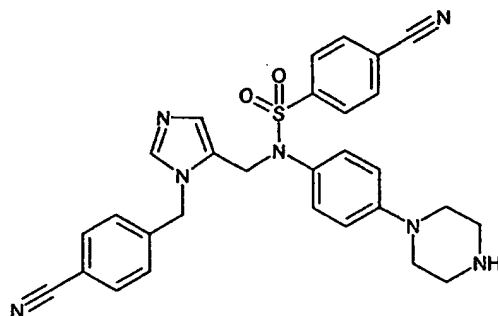
Le composé 248 est préparé à partir du composé 247A (100 mg ; 0.168 mmol) selon la  
procédure décrite pour la préparation des exemples 125 à 128. L'intermédiaire obtenu  
est ensuite déprotégé selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 247 à  
20 partir de 247A.

Spectre de masse (ESI) : m/z 513 (MH<sup>+</sup>)

#### Exemple 249

4-Cyano-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-  
25 benzenesulfonamide

81

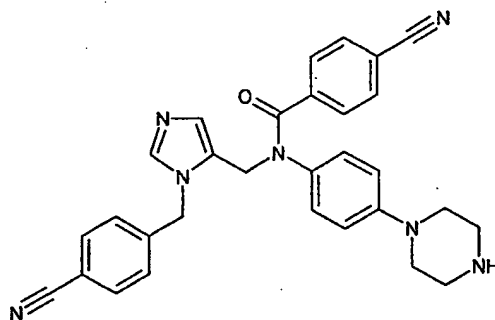


Le composé 249 est préparé à partir du composé 247A (585 mg ; 0.984 mmol) et de chlorure de 4-cyanobenzensulfonyle (298 mg ; 1.476 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 248.

5 Spectre de masse (ESI) :  $m/z$  760 ( $MH^+$ )

#### Exemple 250

4-Cyano-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-benzamide



10

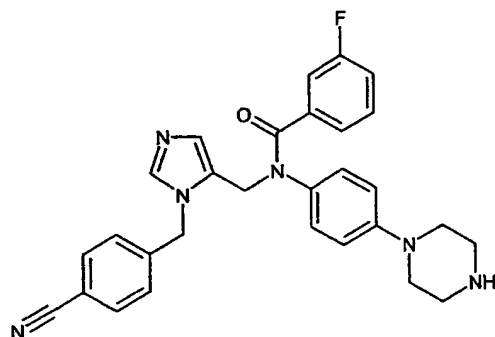
Le composé 250 est préparé à partir du composé 247A (585 mg ; 0.984 mmol) et de chlorure de 4-cyanobenzoyle (244 mg ; 1.476 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 248.

Spectre de masse (ESI) :  $m/z$  724 ( $MH^+$ )

15

#### Exemple 251

N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-fluoro-N-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-benzamide



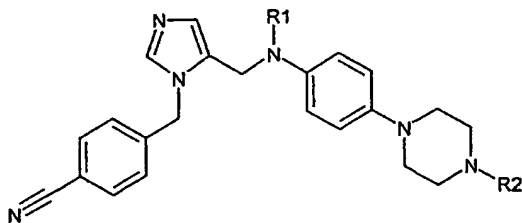
Le composé 251 est préparé à partir du composé 247A (585 mg ; 0.984 mmol) et de chlorure de 3-fluorobenzoyl (180  $\mu$ l ; 1.476 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 248.

- 5 Spectre de masse (ESI) :  $m/z$  717 ( $MH^+$ )

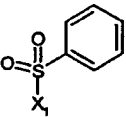
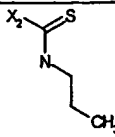
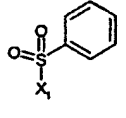
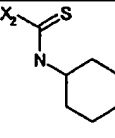
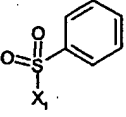
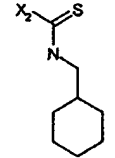
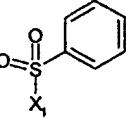
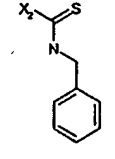
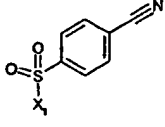
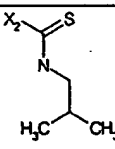
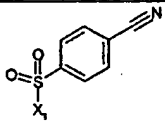
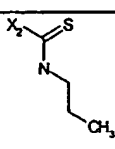
#### Exemples 252 à 271

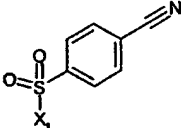
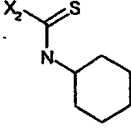
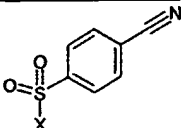
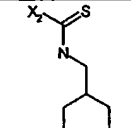
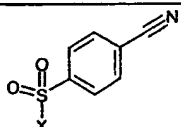
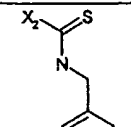
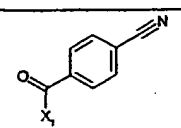
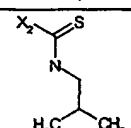
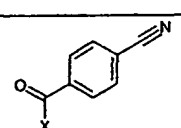
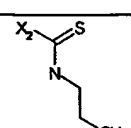
Les composés 252 à 271 sont préparés selon la procédure générale suivante :

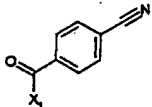
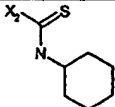
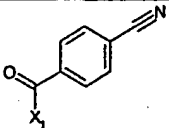
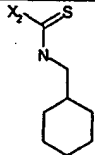
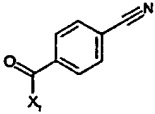
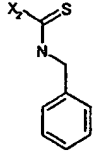
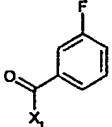
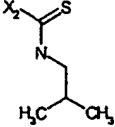
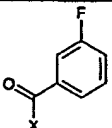
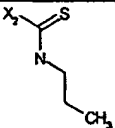
- 10 Les composés 248 à 251 (0.035 à 0.082 mmol) en solution dans le toluène (2 ml) sont traités par différents thioisocyanates (1.5 eq) puis chauffés pendant 3.3 h à 60°C. De la résine PS-trisamine (5 eq ; 4.71 mmol/g) est ensuite additionnée et les mélanges sont agités une nuit à température ambiante. Chaque milieu est filtré et le filtrat évaporé à sec pour conduire aux composés 252 à 271.

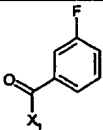
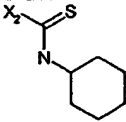
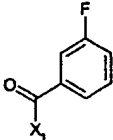
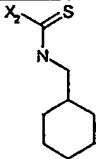
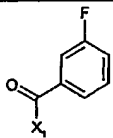
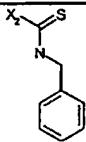


Exemple	R1	R2	Nom des composés	Spectre de masse ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
252			4-(4-{Benzenesulfonyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid	628

			isobutyl-amide	
253			4-(4-{Benzenesulfonyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid propylamide	614
254			4-(4-{Benzenesulfonyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid cyclohexylamide	654
255			4-(4-{Benzenesulfonyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid cyclohexylmethyl-amide	668
256			4-(4-{Benzenesulfonyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid benzylamide	662
257			4-(4-{(4-Cyano-benzenesulfonyl)-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid isobutyl-amide	653
258			4-(4-{(4-Cyano-benzenesulfonyl)-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-	639

			4-ylmethyl]-amino}-phenyl)- piperazine-1-carbothioic acid propylamide	
259			4-(4-{{(4-Cyano- benzenesulfonyl)-[3-(4- cyano-benzyl)-3H-imidazol- 4-ylmethyl]-amino}-phenyl)- piperazine-1-carbothioic acid cyclohexylamide	679
260			4-(4-{{(4-Cyano- benzenesulfonyl)-[3-(4- cyano-benzyl)-3H-imidazol- 4-ylmethyl]-amino}-phenyl)- piperazine-1-carbothioic acid cyclohexylmethyl-amide	693
261			4-(4-{{(4-Cyano- benzenesulfonyl)-[3-(4- cyano-benzyl)-3H-imidazol- 4-ylmethyl]-amino}-phenyl)- piperazine-1-carbothioic acid benzylamide	687
262			4-Cyano-N-[3-(4-cyano- benzyl)-3H-imidazol-4- ylmethyl]-N-[4-(4- isobutylthiocarbamoyl- piperazin-1-yl)-phenyl]- benzamide	617
263			4-Cyano-N-[3-(4-cyano- benzyl)-3H-imidazol-4- ylmethyl]-N-[4-(4-	603

			propylthiocarbamoyl- piperazin-1-yl)-phenyl]- benzamide	
264			4-Cyano-N-[3-(4-cyano- benzyl)-3H-imidazol-4- ylmethyl]-N-[4-(4- cyclohexylthiocarbamoyl- piperazin-1-yl)-phenyl]- benzamide	643
265			4-Cyano-N-[3-(4-cyano- benzyl)-3H-imidazol-4- ylmethyl]-N-{4-[4- (cyclohexylmethyl- thiocarbamoyl)-piperazin-1- yl]-phenyl}-benzamide	657
266			N-[4-(4- Benzylthiocarbamoyl- piperazin-1-yl)-phenyl]-4- cyano-N-[3-(4-cyano-benzyl)- 3H-imidazol-4-ylmethyl]- benzamide	651
267			N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H- imidazol-4-ylmethyl]-3- fluoro-N-[4-(4- isobutylthiocarbamoyl- piperazin-1-yl)-phenyl]- benzamide	610
268			N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H- imidazol-4-ylmethyl]-3- fluoro-N-[4-(4-	596

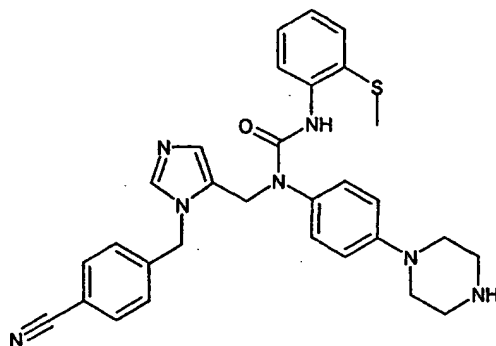
			propylthiocarbamoyl- piperazin-1-yl)-phenyl]- benzamide	
269			N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H- imidazol-4-ylmethyl]-N-[4- (4-cyclohexylthiocarbamoyl- piperazin-1-yl)-phenyl]-3- fluoro-benzamide	636
270			N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H- imidazol-4-ylmethyl]-N-{4- [4-(cyclohexylmethyl- thiocarbamoyl)-piperazin-1- yl]-phenyl}-3-fluoro- benzamide	650
271			N-[4-(4- Benzylthiocarbamoyl- piperazin-1-yl)-phenyl]-N-[3- (4-cyano-benzyl)-3H- imidazol-4-ylmethyl]-3- fluoro-benzamide	644

## Exemple 272

1-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-1-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-urea



87



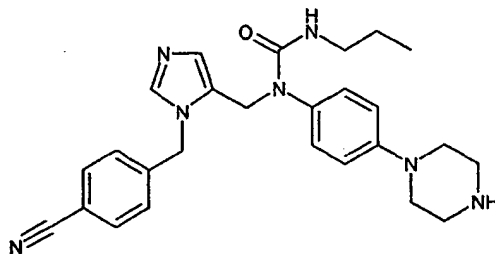
L'intermédiaire 247A (585 mg ; 0.984 mmol) dans le toluène (12 ml) est traité par le 2-(methyltio)phényle isocyanate (244 mg ; 1.476 mmol) à 60 °C pendant 1h30. Le milieu est ramené à température ambiante puis traité par de la résine PS-trisamine (1 g ; 4.71 mmol/g ; 4.71 mmol) et agité pendant 4h à température ambiante. La résine est filtrée et le filtrat évaporé à sec pour conduire au produit intermédiaire qui est déprotégé dans les conditions décrites pour la préparation de l'exemple 247 à partir de 247A pour conduire au produit désiré.

Spectre de masse (ESI) : m/z 538 (MH<sup>+</sup>)

10

#### Exemple 273

1-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-1-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-3-propyl-urea



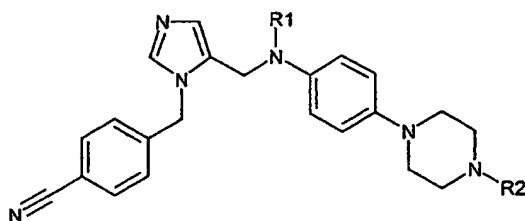
Le composé 273 est préparé à partir du composé 247A (585 mg ; 0.984 mmol) et de propyle isocyanate (139 µl ; 1.476 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 272.

Spectre de masse (ESI) : m/z 458 (MH<sup>+</sup>)

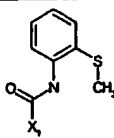
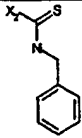
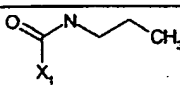

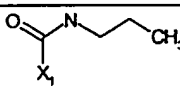

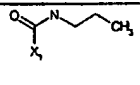

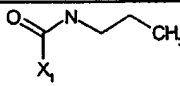

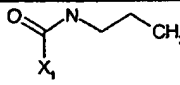

20

#### Exemple 274 à 283

Les exemples 274 à 283 sont préparés à partir des composés 272 (40 mg ; 0.074 mmol) ou 273 (40 mg ; 0.087 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation des exemples 252 à 271.

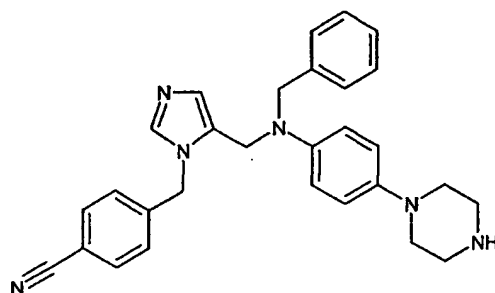


Exemple	R1	R2	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
274			4-{4-[1-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-(2-methylsulfonyl-phenyl)-ureido]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid isobutyl-amide	653
275			4-{4-[1-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-(2-methylsulfonyl-phenyl)-ureido]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid propylamide	639
276			4-{4-[1-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-(2-methylsulfonyl-phenyl)-ureido]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid cyclohexylamide	679
277			4-{4-[1-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-(2-methylsulfonyl-phenyl)-ureido]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid cyclohexylmethyl-amide	693

278			4-{4-[1-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-ureido]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid benzylamide	687
279			4-(4-{1-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-propyl-ureido}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid isobutyl-amide	573
280			4-(4-{1-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-propyl-ureido}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid propylamide	559
281			4-(4-{1-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-propyl-ureido}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid cyclohexylamide	599
282			4-(4-{1-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-propyl-ureido}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid cyclohexylmethyl-amide	613
283			4-(4-{1-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-propyl-ureido}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid benzylamide	607

## Exemple 284

4-(5-{{[Benzyl-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-amino]-methyl}-imidazol-1-ylmethyl)-benzonitrile



5

Le composé 284 protégé par un groupement Fmoc est préparé à partir du composé 247A (585 mg ; 0.984 mmol) et de benzaldehyde (500µl ; 4.92 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation des composés 227 à 237. La déprotection est ensuite réalisée dans les conditions décrites pour la préparation de l'exemple 247 à partir de 247A pour conduire au produit désiré.

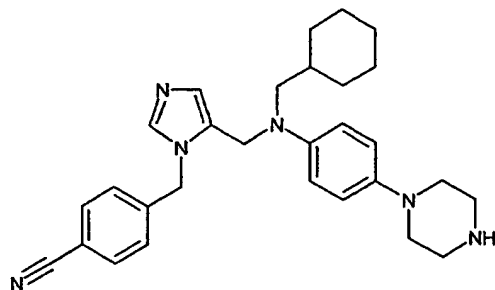
10

Spectre de masse (ESI) : m/z 685 (MH<sup>+</sup>)

## Exemple 285

4-(5-{{[Cyclohexylmethyl-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-amino]-methyl}-imidazol-1-ylmethyl)-benzonitrile

15



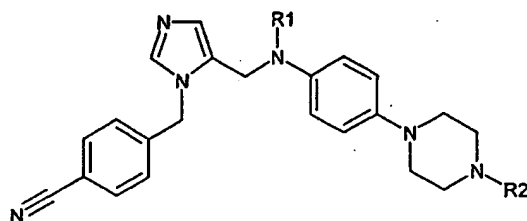
Le composé 285 est préparé à partir du composé 247A (585 mg ; 0.984 mmol) et de cyclohexanecarboxaldehyde (500 µl; 4.92 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 284.

20

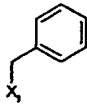
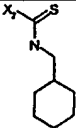
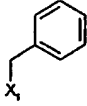
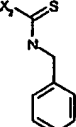
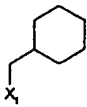
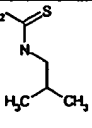
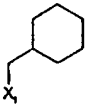
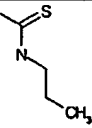
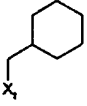
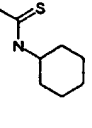
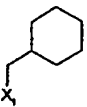
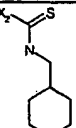
Spectre de masse (ESI) : m/z 469 (MH<sup>+</sup>)

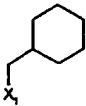
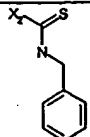
## Exemples 286 à 295

Les exemples 286 à 295 sont préparés à partir des composés 284 (42.6 mg ; 0.092 mmol) ou 285 (40 mg ; 0.085 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation des exemples 252 à 271.



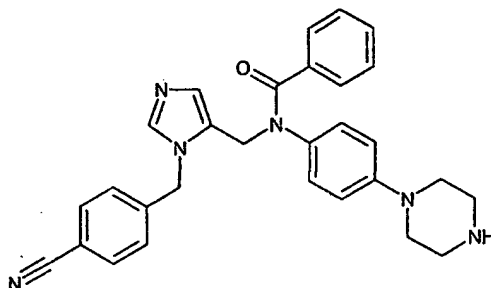
Exemple	R1	R2	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
286			4-(4-{Benzyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid isobutyl-amide	578
287			4-(4-{Benzyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid propylamide	564
288			4-(4-{Benzyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid cyclohexylamide	604

289			4-(4-{Benzyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid cyclohexylmethyl-amide	618
290			4-(4-{Benzyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid benzylamide	612
291			4-(4-{[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexylmethyl-amino}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid isobutylamide	584
292			4-(4-{[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexylmethyl-amino}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid propylamide	570
293			4-(4-{[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexylmethyl-amino}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid cyclohexylamide	610
294			4-(4-{[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexylmethyl-amino}-	624

			phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid cyclohexylmethyl-amide	
295			4-(4-{{[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-cyclohexylmethyl-amino}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid benzamide	618

## Exemple 296

N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-benzamide



5

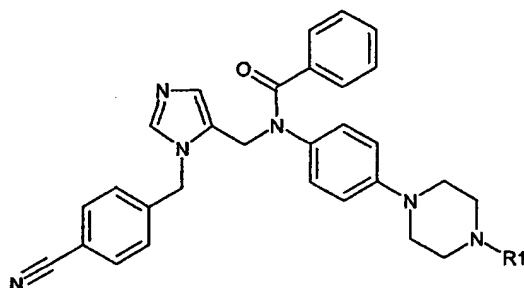
Le composé 296 est préparé à partir du composé 247A (3.0 g ; 5.04 mmol) et de chlorure de benzoyle (180 µl ; 1.476 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 248.

Spectre de masse (ESI) : m/z 477 (MH<sup>+</sup>)

10

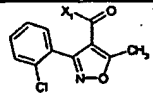
## Exemples 297 à 303

Les exemples 297 à 303 sont préparés à partir du composé 296 (50 mg ; 0.105 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation des exemples 108 à 124.



Exemple	R1	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
297		N-{4-[4-(3-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide	621
298		N-{4-[4-(Benzo[b]thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide	637
299		N-{4-[4-(3-Chloro-benzo[b]thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide	671
300		N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(2-thiophen-2-yl-acetyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide	601
301		N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(furan-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide	571
302		N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(isoxazole-5-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide	572

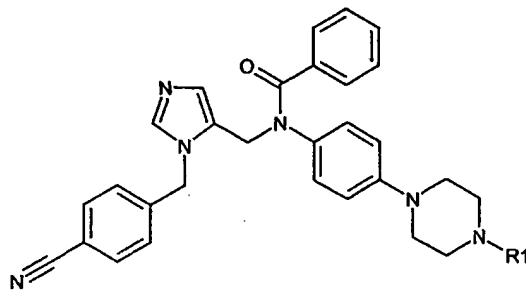


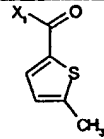
303		N-(4-{4-[3-(2-Chloro-phenyl)-5-methyl-isoxazole-4-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide	696
-----	---	---	-----

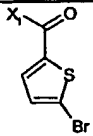
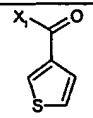
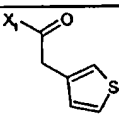
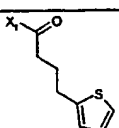
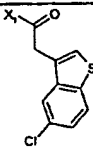
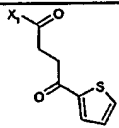
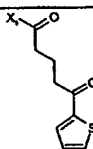
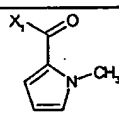
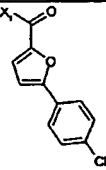
## Exemples 304 à 316

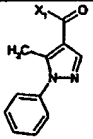
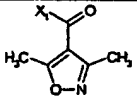
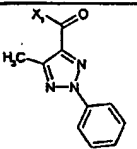
Les exemples 304 à 316 sont préparés selon la procédure générale suivante :

Différents acides carboxyliques (0.158 mmol) en solution dans le dichlorométhane (3 ml) sont traités par la PS-carbodiimide (200 mg ; 1.05 mmol /g ; 0.210 mmol) et le HOBT (24 mg ; 0.178 mmol). Après 30 mn d'agitation à température ambiante, le composé 296 (50 mg ; 0.105 mmol) est ajouté à chacun des mélanges et les milieux sont agités pendant 4 h à température ambiante. De la résine MP-Carbonate (200 mg ; 2.64 mmol/g ; 0.52 mmol) est alors additionnée et les milieux sont agités pendant une nuit à température ambiante. Les différentes réactions sont filtrées, les résines lavées avec du dichlorométhane et du MeOH et les filtrats évaporés à sec. Les produits obtenus sont purifiés sur colonnes de silice éluées par un gradient CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5 à 90/10 puis 80/20 pour conduire aux composés 304 à 316.



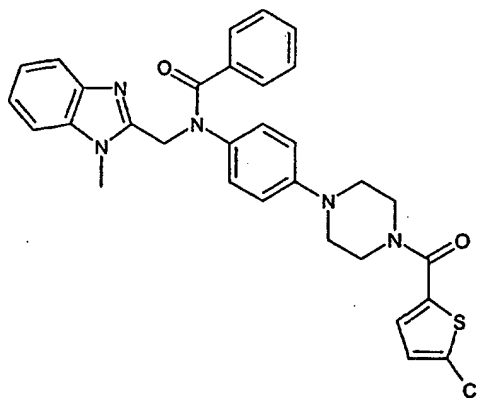
Exemple	R1	Nom des composés	Spectre de masse (M+H)+
304		N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(5-methyl-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide	601

305		N-{4-[4-(5-Bromo-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide	665 et 667
306		N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(thiophene-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide	587
307		N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(2-thiophen-3-yl-acetyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide	601
308		N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(4-thiophen-2-yl-butyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide	629
309		N-(4-{4-[2-(5-Chloro-benzo[b]thiophen-3-yl)-acetyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide	685
310		N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(4-oxo-4-thiophen-2-yl-butyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide	643
311		N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(5-oxo-5-thiophen-2-yl-pentanoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide	657
312		N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide	584
313		N-(4-{4-[5-(4-Chloro-phenyl)-furan-2-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide	681

314		N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide	661
315		N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(3,5-dimethyl-isoxazole-4-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide	600
316		N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(5-methyl-2-phenyl-2H-[1,2,3]triazole-4-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide	662

## Exemple 317 à 320

5 N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-(1-methyl-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-benzamide



Exemple 317A - (5-Chloro-thiophen-2-yl)-(4-{4-[(1-methyl-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazin-1-yl)-methanone

Le composé 317A est préparé à partir de la 1-méthyl-2-formyle benzimidazole (37 mg ;  
 10 0.233 mmol) et du composé 57A (75 mg ; 0.233 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de l'exemple 106.

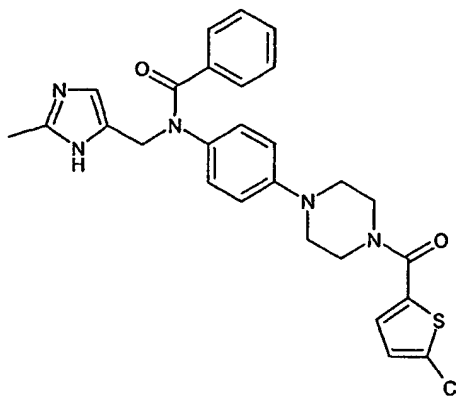
Exemple 317 - N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-(1-methyl-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-benzamide

L'intermédiaire 317A (37 mg ; 0.079 mmol) est traité par le chlorure de benzoyle (16  $\mu$ l ; 0.134 mmol) dans les conditions décrites pour la préparation des exemples 125 à 128 pour conduire au composé 317.

Spectre de masse (ESI) : m/z 570 ( $MH^+$ )

#### Exemple 318

N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-(2-methyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzamide



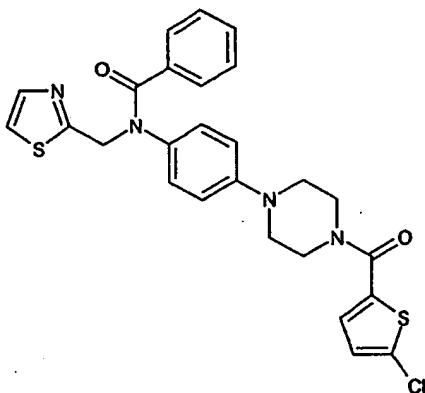
Le composé 318 est préparé à partir de la 4-formyl-2-méthyle imidazole (26 mg ; 0.233 mmol) et du composé 57A (75 mg ; 0.233 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de l'exemple 317.

Spectre de masse (ESI) : m/z 520 ( $MH^+$ )

#### Exemple 319

N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-thiazol-2-ylmethyl-benzamide

99

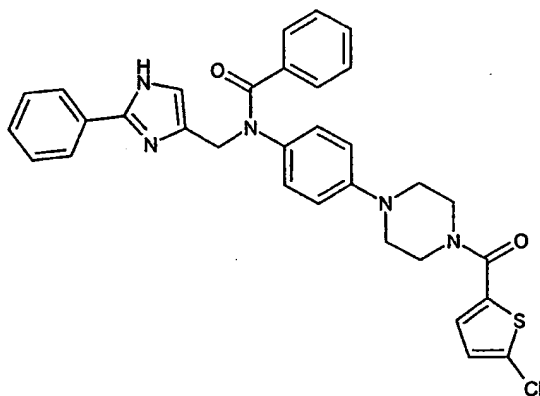


Le composé 319 est préparé à partir du 2-formylthiazole (20  $\mu$ l ; 0.233 mmol) et du composé 57A (75 mg ; 0.233 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de l'exemple 317.

5 Spectre de masse (ESI) :  $m/z$  523 ( $MH^+$ )

#### Exemple 320

N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-(2-phenyl-1H-imidazol-4-ylmethyl)-benzamide



10

Le composé 320 est préparé à partir du 4-formyl-2-phenyl-imidazole (40 mg ; 0.233 mmol) et du composé 57A (75 mg ; 0.233 mmol) selon les conditions utilisées pour la préparation de l'exemple 317.

Spectre de masse (ESI) :  $m/z$  582 ( $MH^+$ )

15

Les dérivés de la présente invention sont des inhibiteurs de la prénylation des protéines et plus particulièrement de la farnésylation des protéines ras comme le montrent les études d'inhibition de la protéine farnésyl transférase et de la protéine géranylgéranyl transférase.

5 A) Evaluation de l'inhibition de la Protéine Farnésyl Transférase :

*Principe :*

La farnésylation du peptide dansylé GCVLS, catalysée par l'enzyme protéine Farnésyl Transférase, entraîne un changement du spectre d'émission du groupe dansyl, et notamment une augmentation de l'émission à 505 nm quand la molécule est excitée à  
10 340 nm. Mesurée au spectrofluorimètre, cette émission est proportionnelle à l'activité de l'enzyme (Pompliano et al., J. Am. Chem. Soc. 1992; 114: 7945-7946).

*Matériel*

Tampon de réaction :

55 mM TRIS/HCl pH 7.5; 5,5 mM DTT; 5,5 mM MgCl<sub>2</sub>; 110 µM ZnCl<sub>2</sub>, 0,22 %

15 B-octyl-B D-glucopyranoside.

Substrats :

Farnésyl pyrophosphate (FPP), (Sigma)

Peptide dansylé dansyl-GCVLS (Neosystem/Strasbourg, France)

Enzyme :

20 La protéine farnésyl transférase est partiellement purifiée à partir de cerveau de boeuf par chromatographie d'échange d'ion sur Q-sépharose (Pharmacia) (Moores et al., J. Biol. Chem. 1991, 266: 14603-14610, Reiss et al., Cell 1990, 62: 81-88).

*Méthode*

Le mélange réactionnel contenant 2 µM de FPP, 2 µM de dansyl GCVLS avec  
25 ou sans (zéro) la quantité d'enzyme donnant une intensité de 100 au spectrofluorimètre après incubation de 10 minutes à 37°C, est préparé sur la glace.

Dans un tube Eppendorf 360 µL de mélange réactionnel sont mélangés à 40 µL de produit à tester 10x concentré ou de solvant, et incubés 10 minutes à 37°C. La réaction est stoppée sur la glace et l'intensité de la fluorescence est mesurée (excitation  
30 340 nm, slit 4 nm, émission 505 nm, slit 10 nm). Les tests sont effectués en duplicat. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition. Dans ces conditions, les dérivés

de la présente invention ont été identifiés comme des inhibiteurs puissants de la protéine farnésyl transférase ( $IC_{50} < 10 \mu M$ ).

*Adaptation de la méthode à un format 96 puits :*

La procédure est similaire à celle ci-dessus, à part que les mesures sont effectuées dans un appareil à 96 puits « Black Fluorotrack 200 » (Greiner, Poitiers, France) et que les lectures sont effectuées à l'aide d'un fluorimètre à 96 puits « Spectrametrix Gemini » (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA)

B) Evaluation de l'inhibition de la Protéine Géranyl géranyl Transférase I :

*Matériel*

10 Tampon de réaction :

55 mM TRIS/HCl pH 7.5; 5,5 mM DTT; 5,5 mM  $MgCl_2$ ; 110  $\mu M$   $ZnCl_2$ , 0,22 % N-octyl-B D-glucopyrannoside.

Substrats :

15  $^3H$ -géranylgéranyl pyrophosphate (GGPP), 66  $\mu M$ , 15 Ci/mmol, (Isotopchim)

Protéine Rho-GST recombinante

Enzyme :

La GGPT I est partiellement purifiée à partir de cerveau de boeuf par chromatographie d'échange d'ion sur Q-sépharose (Pharmacia); élution à 0.23 et 0.4 M NaCl resp.

(Moores et al., J. Biol. Chem. 1991, 266: 14603-14610; Reiss et al., Cell 1990, 62: 81-88).

*Méthode*

25 Le mélange réactionnel contenant 0.2  $\mu M$  de  $^3H$ -GGPP, 1  $\mu M$  de RhoA-GST avec ou sans (zéro) 5  $\mu l$  de GGPT / essai, est préparé sur la glace.

Dans un tube Eppendorf, 45  $\mu l$  de mélange réactionnel sont mélangés à 5  $\mu l$  de produit à tester 10 x concentré ou de solvant, et incubés 45 mn à 37°C. Un aliquote de 45  $\mu l$  est déposé sur un filtre de phosphocellulose P81 (Whatman, Maidstone, UK) numéroté, lavé par de l'éthanol à 50 %, acide phosphorique (0.5%) et compté par scintillation.

Les tests sont effectués en double. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition.

*Adaptation de la méthode à un format 96 puits :*

La procédure est similaire à celle ci-dessus, à part que les mesures sont effectuées dans des plaques 96 puits (Nunc, France) puis les réactions sont passées sur un « Unifilter » à 96 puits (Whatman, Maidstone, UK) contenant un tampon de phosphocellulose P81 à l'aide d'un système « Filtermate 196 » (Packard, France). Après lavage par de l'éthanol à 50 %, acide phosphorique (0.5%) les filtres sont comptés par scintillation sur un instrument « Packard Topcount ».

Les tests sont effectués en triple. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition.

Les dérivés de la présente invention sont des inhibiteurs des enzymes qui catalysent la prénylation des protéines et plus particulièrement de la PFTase. Ils se distinguent des dérivés les plus proches de l'art antérieur, non seulement par leur structure chimique originale mais également par leur activité biologique et plus particulièrement par leur efficacité à inhiber la PFTase.

C) Résultats :

Les composés de la présente invention décrits dans les exemples précédents ont été testés pour déterminer leur activité inhibitrice sur la PFTase selon la méthode ci-dessus. Ils ont été trouvés comme inhibant la PFTase avec une  $IC_{50} < 1 \mu M$ .

Les quelques exemples qui suivent, choisis parmi les composés de la présente invention, illustrent la capacité tout à fait inattendue de ces composés à inhiber puissamment la PFTase et parfois de manière sélective par rapport à la PGGTase:



Exemple	IC <sub>50</sub> (PFTase, nM)	IC <sub>50</sub> (PGGTase, nM)
45	6	10000
82	7	10000
108	2	-
109	1	700
110	2	-
113	2	-
114	2	10000
123	2	10000
124	2	-
126	0.9	10000
141	9	-

Doivent également être considérées comme faisant partie de la présente invention les compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédients actifs, un composé de formule générale (I) ou un sel physiologiquement acceptable d'un composé de formule générale (I) associé à un ou plusieurs agents thérapeutiques, tels que par exemple des agents anticancéreux comme par exemple des anticancéreux cytotoxiques tels que la navelbine, la vinflunine, le taxol, le taxotère, le 5-fluorouracile, le méthotrexate, la doxorabine, la camptothécine, la gemcitabine, l'étoposide, le cisplatine ou le BCNU ou des anticancéreux hormonaux comme le tamoxifène ou la médroxyprogestérone. Ou encore, en association avec un inhibiteur de la biosynthèse des farnésyl et géranylgeranyl pyrophosphates tel qu'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase comme la lovastatine, la simvastatine, pravastatine, fluvastatin, atorvastatine, cérvastatine. Le traitement par radiations (rayons X ou gamma) pouvant être délivrées à l'aide d'une source externe ou par implantation de minuscules sources radioactives internes peut également être associé à l'administration d'un inhibiteur de la protéine Farnésyle Transférase appartenant à la présente invention. Ces traitements peuvent être utilisés pour le traitement ou la prévention des cancers tels que le cancer du poumon, du

pancréas, de la peau, de la tête, du cou, de l'utérus, des ovaires, anal, de l'estomac, du colon, du sein, de l'oesophage, du petit intestin, de la glande thyroïde, de la prostate, du rein, de la vessie, les leucémies aiguës ou chroniques, ou encore une combinaison de 2 ou plus de ces cancers. Ces traitements peuvent également être utilisés pour le  
5 traitement ou la prévention des resténose ou de l'athérosclérose, des infections liées à la PFTase telles que l'hépatite delta ou encore des désordres prolifératifs bénins.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé de formule générale (I) ou un de ses sels acceptables pour l'usage pharmaceutique, mélangé ou associé à un excipient approprié.  
10 Ces compositions peuvent revêtir, par exemple, la forme de compositions solides, liquides, d'émulsions, lotions ou crèmes.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs  
15 diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des  
20 solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

25 Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou autres solvants organiques  
30 convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La

stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

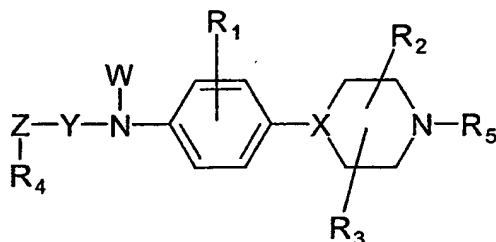
Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 0,001 g et 1 g (de préférence comprises entre 0,005 g et 0,75 g) par jour de préférence par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 0,1 mg à 500 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

REVENDICATIONS

## 1. Composés répondant à la formule générale (I) :



I

5 dans laquelle

W représente :

Hydrogène,  $\text{COR}_6$ ,  $\text{CSR}_6$ ,  $\text{SO}_2\text{R}_6$ ,  $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{R}_6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{R}_7$

X représente :

10 CH ou N.

Y représente :

$(\text{CH}_2)_n$ , CO,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ .

Quand Y = CO,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ,  $\text{CH}=\text{CHCO}$  ou  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$  alors W représente uniquement hydrogène.

15 Z représente :

Imidazole, benzimidazole, isoxazole, tétrazole, oxadiazole, thiazole, thiadiazole, pyridine, quinazoline, quinoxaline. Ces hétérocycles peuvent être non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupements choisis parmi  $\text{C}_1\text{-C}_{15}$  alkyle, halogène, OMe, CN,  $\text{NO}_2$ , OH,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ , SMe, COOMe, COOEt, COOH, CONHOH,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CONH}_2$ .

20 Quand Z = pyridine alors Y est différent de CO.

$\text{R}_1$  représente :

Hydrogène,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyle, halogène,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{CF}_3$

$\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$ , identiques ou différents représentent :

25 Hydrogène,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyle.

$\text{R}_4$  représente :

a) Hydrogène.

b) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyle non substitué ou substitué par un aryle, un cyanophényle, un nitrophényle, un aminophényle, un méthoxyphényle, un hydroxyphényle, un hétérocycle, un halogène, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sub>2</sub>, SR<sub>2</sub>, NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, COOR<sub>2</sub>.

c) un aryle.

5 d) un hétérocycle.

R<sub>5</sub> représente :

Hydrogène, COR<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SR<sub>7</sub>, CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>7</sub>, CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, CSNR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COR<sub>7</sub>.

R<sub>6</sub> représente :

10 a) un phényle ou un naphthyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs résidus choisis parmi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyle, halogène, phényle, naphthyle, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OR<sub>7</sub>, SR<sub>7</sub>, NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, COOR<sub>7</sub>, CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, COR<sub>7</sub>.

b) un C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyle, un cycloalkyle.

c) un hétérocycle.

15 d) NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>.

R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, identiques ou différents, représentent :

a) Hydrogène; C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> alkyle, non substitué ou substitué par un halogène, COOMe, COOH, OMe, OH, CF<sub>3</sub>, CN, SMe; un cycloalkyle non substitué ou substitué par un halogène, OMe, OH, CF<sub>3</sub>, CN, SMe; un alkylcycloalkyle non substitué ou substitué par un halogène, OMe, OH, CF<sub>3</sub>, CN, SMe; ou encore R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> lorsqu'ils sont adjacents, pris ensemble, peuvent former un cycle de 4 à 6 chaînons avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés.

b) Un hétérocycle, un alkylhétérocycle.

c) Un aryle, un alkylaryle.

25 n représente :

0 à 10

m représente :

2 à 10

à la condition toutefois que, lorsque Z représente un groupement quinazoline ou benzimidazole, alors R<sub>5</sub> est différent de CH<sub>2</sub>Ph ou Méthyl et n est différent de zéro,

30

ainsi que leurs sels et solvates acceptables pour l'usage thérapeutique, les composés précités pouvant se présenter sous la forme d'isomères optiques purs ou encore de mélanges d'isomères optiques en toutes proportions y compris sous forme racémique.

2. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent chacun un hydrogène et Y un méthylène ( $CH_2$ ).
3. Composés selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisés en ce que Z représente un reste imidazolyle ou pyridyle.
4. Composés selon la revendication 3 caractérisés en ce que Z représente un reste imidazolyle et  $R_4$  un groupement benzyle substitué par un groupement nitrile, nitro ou méthoxy en position 4.
5. Composés selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que X représente un atome d'azote.
6. Composés selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que X représente un atome de carbone.
7. Composés selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisés en ce que  $R_5$  représente thiophène-2-carbonyl ou 5-chloro-thiophène-2-carbonyl
8. Composés selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisés en ce que  $R_5$  représente  $CSNR_7R_8$
9. Composés selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisés en ce que W représente  $COR_6$
10. Composés selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisés en ce que W représente  $(CH_2)_nR_7$
11. Un composé selon la revendication 1 sélectionné parmi :
  - N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-4-nitro-N-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide
  - 4-{4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid propylamide
  - 4-{4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid cyclohexylamide
  - 4-{4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid cyclohexylmethyl-amide

- 4- {4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid benzylamide
- 4- {4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid isobutyl-amide
- 5 4- {4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid (2-methoxy-ethyl)-amide
- N- {4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3-fluoro-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzamide
- 4-[5-({4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenylamino}-methyl)-imidazol-1-ylmethyl]-benzonitrile
- 10 N- {4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide
- N- {4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzenesulfonamide
- 15 N- {4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-4-cyano-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzamide
- Thiophene-2-carboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide
- 2-Chloro-N- {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide
- 20 3-Chloro-N- {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide
- 4-Chloro-N- {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide
- 25 N- {4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-2-fluoro-benzamide
- N- {4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-fluoro-benzamide
- N- {4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-4-fluoro-benzamide
- 30

- N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-2-trifluoromethyl-benzamide
- N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-2-methoxy-benzamide
- 5 N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-methoxy-benzamide
- N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-4-methoxy-benzamide
- N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-2-nitro-benzamide
- 10 N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-nitro-benzamide
- N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-4-nitro-benzamide
- 15 N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-4-cyano-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide
- Cyclohexanecarboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide
- N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-2-cyano-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzenesulfonamide
- 20 N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3-cyano-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzenesulfonamide
- N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-4-cyano-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzenesulfonamide
- 25 1-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-1-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-3-propyl-urea
- 1-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-1-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-urea
- N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-4-nitro-N-[4-(4-propylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-benzamide
- 30



- N-[4-(4-Cyclohexylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-4-nitro-benzamide
- N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-N-[4-(4-isobutylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-4-nitro-benzamide
- 5 4-{4-[Benzenesulfonyl-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperidine-1-carbothioic acid isobutyl-amide
- N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-N-[4-(1-isobutylthiocarbamoyl-piperidin-4-yl)-phenyl]-4-nitro-benzamide
- Cyclohexanecarboxylic acid (3H-imidazol-4-ylmethyl)-[4-(1-isobutylthiocarbamoyl-piperidin-4-yl)-phenyl]-amide
- 10 4-{4-[(4-Cyano-benzenesulfonyl)-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-phenyl}-piperidine-1-carbothioic acid cyclohexylamide
- N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3-(3H-imidazol-4-yl)-acrylamide
- 15 N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3-[3-(4-cyanobenzyl)-3H-imidazol-4-yl]-propionamide
- 4-(5-{[4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-(3-fluorobenzyl)-amino]-methyl}-imidazol-1-ylmethyl)-benzonitrile
- 4-(5-{[4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-(4-fluorobenzyl)-amino]-methyl}-imidazol-1-ylmethyl)-benzonitrile
- 20 4-(5-{[4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-(3-hydroxybenzyl)-amino]-methyl}-imidazol-1-ylmethyl)-benzonitrile
- 4-(5-{[4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-(3-methoxybenzyl)-amino]-methyl}-imidazol-1-ylmethyl)-benzonitrile
- 25 4-(5-{[4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-(3,4-dichlorobenzyl)-amino]-methyl}-imidazol-1-ylmethyl)-benzonitrile
- 4-{5-[[4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl]-thiophen-3-ylmethyl-amino]-methyl}-imidazol-1-ylmethyl)-benzonitrile
- 4-{5-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-{4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amino]-methyl}-imidazol-1-ylmethyl)-benzonitrile
- 30

- 4-{5-[(Butyl-{4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amino)-methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile
- 4-(5-[[{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-(3-phenyl-propyl)-amino]-methyl]-imidazol-1-ylmethyl)-benzonitrile
- 5 4-{5-[[{(3-Fluoro-benzyl)-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amino)-methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile
- 4-{5-[[{(4-Fluoro-benzyl)-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amino)-methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile
- 4-{5-[[{(4-Fluoro-benzyl)-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amino)-methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile
- 10 4-{5-[[{(3-Methoxy-benzyl)-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amino)-methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile
- 4-{5-[[{(3,4-Dichloro-benzyl)-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amino)-methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile
- 15 4-{5-[[{4-[4-(Thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-thiophen-3-ylmethyl-amino)-methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile
- 4-{5-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amino)-methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile
- 4-{5-[(Butyl-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amino)-methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile
- 20 4-{5-[[{(3-Phenyl-propyl)-{4-[4-(thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-amino)-methyl]-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile
- N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-(1-methyl-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-benzamide
- 25 N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-(2-methyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)-benzamide
- N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-thiazol-2-ylmethyl-benzamide
- N-{4-[4-(3-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide
- 30

- N-{4-[4-(Benzo[b]thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide
- N-{4-[4-(3-Chloro-benzo[b]thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide
- 5 N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(2-thiophen-2-yl-acetyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide
- N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(furan-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide
- N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(isoxazole-5-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide
- 10 N-(4-{4-[3-(2-Chloro-phenyl)-5-methyl-isoxazole-4-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide
- N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(5-methyl-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide
- 15 N-{4-[4-(5-Bromo-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide
- N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(thiophene-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide
- N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(2-thiophen-3-yl-acetyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide
- 20 N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(4-thiophen-2-yl-butyryl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide
- N-(4-{4-[2-(5-Chloro-benzo[b]thiophen-3-yl)-acetyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide
- 25 N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(4-oxo-4-thiophen-2-yl-butyryl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide
- N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(5-oxo-5-thiophen-2-yl-pentanoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide
- N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide
- 30

- N-(4-{4-[5-(4-Chloro-phenyl)-furan-2-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide
- N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide
- 5 N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(3,5-dimethyl-isoxazole-4-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide
- N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(5-methyl-2-phenyl-2H-[1,2,3]triazole-4-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide
- N-{4-[4-(5-Chloro-thiophen-2-ylmethyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide
- 10 N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(3-methyl-thiophen-2-ylmethyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide
- N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(5-methyl-thiophen-2-ylmethyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide
- 15 N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(5-ethyl-thiophen-2-ylmethyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide
- N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-(2-phenyl-1H-imidazol-4-ylmethyl)-benzamide
- 4-(4-{Benzenesulfonyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid isobutyl-amide
- 20 4-(4-{Benzenesulfonyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid propylamide
- 4-(4-{Benzenesulfonyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid cyclohexylamide
- 25 4-(4-{Benzenesulfonyl-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid benzylamide
- 4-(4-{(4-Cyano-benzenesulfonyl)-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid isobutyl-amide
- 4-(4-{(4-Cyano-benzenesulfonyl)-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid propylamide
- 30

- 4-(4-((4-Cyano-benzenesulfonyl)-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino)-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid cyclohexylamide
- 4-(4-((4-Cyano-benzenesulfonyl)-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino)-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid cyclohexylmethyl-amide
- 5 4-(4-((4-Cyano-benzenesulfonyl)-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amino)-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid benzylamide
- 4-Cyano-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-[4-(4-isobutylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-benzamide
- 4-Cyano-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-[4-(4-propylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-benzamide
- 10 4-Cyano-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-[4-(4-cyclohexylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-benzamide
- 4-Cyano-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-{4-[4-(cyclohexylmethyl-thiocarbamoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-benzamide
- 15 N-[4-(4-Benzylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-4-cyano-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide
- N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-fluoro-N-[4-(4-isobutylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-benzamide
- N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-fluoro-N-[4-(4-propylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-benzamide
- 20 N-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-N-[4-(4-cyclohexylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3-fluoro-benzamide
- N-[4-(4-Benzylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-fluoro-benzamide
- 25 4-{4-[1-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-(2-methylsulfanyl-phenyl)-ureido]-phenyl}-piperazine-1-carbothioic acid propylamide
- 4-(4-{1-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-propyl-ureido}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid isobutyl-amide
- 4-(4-{1-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-propyl-ureido}-phenyl)-piperazine-1-carbothioic acid propylamide
- 30

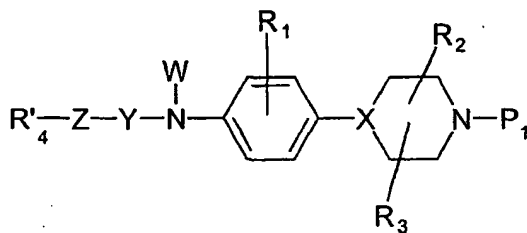
- 4-(4-{1-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-propyl-ureido}-phenyl)-  
piperazine-1-carbothioic acid cyclohexylamide
- 4-(4-{1-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-propyl-ureido}-phenyl)-  
piperazine-1-carbothioic acid cyclohexylmethyl-amide
- 5 4-(4-{1-[3-(4-Cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-propyl-ureido}-phenyl)-  
piperazine-1-carbothioic acid benzylamide
- N-(3H-Imidazol-4-ylmethyl)-N-[4-(4-isobutylthiocarbamoyl-piperazin-1-yl)-  
phenyl]-3-methoxy-benzamide
- 3-Fluoro-N-(3H-imidazol-4-ylmethyl)-N-[4-(4-isobutylthiocarbamoyl-piperazin-1-  
10 yl)-phenyl]-benzamide
- Cyclopropanecarboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-  
phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide
- Cyclobutanecarboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-  
phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide
- 15 Cyclopentanecarboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-  
phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide
- N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-  
benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-cyclopentyl-propionamide
- N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-  
20 benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-2-cyclopentyl-acetamide
- Naphthalene-1-carboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-  
yl]-phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide
- Biphenyl-4-carboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-  
phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide
- 25 N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-  
benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3,5-dimethoxy-benzamide
- N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-  
benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-methyl-benzamide
- N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-  
30 benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-4-ethoxy-benzamide

- N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-4-ethyl-benzamide
- N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-4-hexyl-benzamide
- 5 N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-4-methyl-benzamide
- 4-Butyl-N-{4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-benzamide
- N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3,4-difluoro-benzamide
- 10 N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-trifluoromethoxy-benzamide
- N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-acetamide
- 15 N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-2-phenoxy-acetamide
- N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-2-phenyl-acetamide
- N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-propionamide
- 20 N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-butyramide
- Furan-2-carboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide
- 25 N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-2-thiophen-2-yl-acetamide
- N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-methanesulfonamide
- N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3,4-dimethyl-benzamide
- 30

- N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-3-fluoro-4-methyl-benzamide
- 2-Chloro-N-{4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-5-methylsulfanyl-benzamide
- 5 3-Methoxy-cyclohexanecarboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide
- 4-Methyl-cyclohexanecarboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide
- 1-Methyl-cyclohexanecarboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide
- 10 N-{4-[4-(5-Chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-N-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-2-naphthalen-1-yl-acetamide
- 2-Phenyl-cyclopropanecarboxylic acid {4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-[3-(4-cyano-benzyl)-3H-imidazol-4-ylmethyl]-amide
- 15 4-{5-[(Benzyl-{4-[4-(5-chloro-thiophene-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl})-amino]-methyl}-imidazol-1-ylmethyl}-benzonitrile ,

ainsi que leurs sels et solvates acceptables pour l'usage thérapeutique.

12. Procédé de préparation des composés de formule générale (I) selon l'une des
- 20 revendications 1 à 11 caractérisé en ce que l'on condense un intermédiaire de formule générale (V)



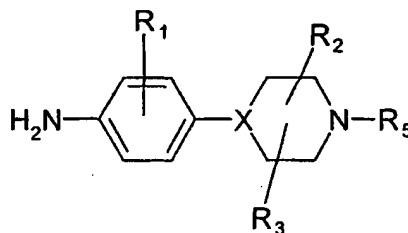
V

- dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $W$ ,  $X$ ,  $Y$  et  $Z$  sont définis comme précédemment,  $R'_4$
- 25 représente un précurseur de  $R_4$  et  $P_1$  un groupement protecteur qui est retiré juste avant la condensation pour conduire à l'amine libre, avec un intermédiaire de formule  $R_5$ - $L_3$  dans laquelle  $R_5$  est défini comme précédemment et  $L_3$  représente soit



un groupe partant tel que par exemple Cl, Br, I,  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  ou O-Tosyle, soit un atome de fluor, soit l'entité  $\text{R}_5\text{-L}_3$  peut également représenter un isocyanate ou un isothiocyanate.

13. Procédé de préparation des composés de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 11 caractérisé en ce que l'on condense un intermédiaire de formule générale (VIII)



VIII

10

dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ , X et  $\text{R}_5$  sont définis comme précédemment, avec un intermédiaire de formule générale  $\text{R}'_4\text{-Z-Y-L}_1$  dans laquelle Z et Y sont définis comme précédemment,  $\text{R}'_4$  représente un précurseur de  $\text{R}_4$  et  $\text{L}_1$  représente soit un groupe partant tel que par exemple Cl, Br, I,  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  ou O-Tosyle, soit un hydroxyle ; dans ce cas, la réaction avec l'amine de formule générale (VIII) revient à la formation d'un amide par condensation entre cette amine et un dérivé d'acide carboxylique.

15

14. Compositions pharmaceutiques contenant à titre de substance active un composé selon une des revendications 1 à 11 en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable.

20

15. Compositions pharmaceutiques contenant à titre de substance active un composé selon une des revendications 1 à 11 en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable pour le traitement tant curatif que préventif des désordres liés à la farnésylation et/ou à la géranylgeranylation des protéines.

25

16. Compositions pharmaceutiques contenant à titre de substance active un composé selon une des revendications 1 à 11 en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable pour le traitement ou la prévention des cancers tels que le

cancer du poumon, du pancréas, de la peau, de la tête, du cou, de l'utérus, des ovaires, anal, de l'estomac, du colon, du sein, de l'oesophage, du petit intestin, de la glande thyroïde, de la prostate, du rein, de la vessie, les leucémies aiguës ou chroniques, ou encore une combinaison de 2 ou plus de ces cancers.

- 5 17. Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 14 à 16 en combinaison notamment avec un agent anticancéreux tel que des anticancéreux cytotoxiques, notamment la navelbine, la vinflunine, le taxol, le taxotère, le 5-fluorouracile, le méthotrexate, la doxorubicine, la camptothécine, la gemcitabine, l'étoposide, le cis-platine ou le BCNU ou des anticancéreux hormonaux comme le  
10 tamoxifène ou la médroxyprogestérone pour leurs utilisations simultanées, séparées ou étalées dans le temps, pour le traitement ou la prévention des cancers.
18. Compositions pharmaceutiques selon une des revendications 14 à 16 en combinaison avec un agent inhibiteur de la biosynthèse des farnésyl et géranylgeranyl pyrophosphates tel qu'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase  
15 comme la lovastatine, la simvastatine, pravastatine, fluvastatin, atorvastatine, cêrivastatine pour leurs utilisations simultanées, séparées ou étalées dans le temps.
19. Compositions pharmaceutiques selon une des revendications 14 à 16 en association avec un traitement par radiations (rayons X ou gamma) pour leurs utilisations simultanées, séparées ou étalées dans le temps pour le traitement ou la prévention des  
20 cancers.
20. Compositions pharmaceutiques selon une des revendications 14 à 16 pour le traitement ou la prévention de la resténose ou de l'athérosclérose.
21. Compositions pharmaceutiques selon une des revendications 14 à 16 pour le traitement ou la prévention des infections liées à la PFTase telles que l'hépatite delta.
- 25 22. Compositions pharmaceutiques selon une des revendications 14 à 16 pour le traitement ou la prévention des désordres prolifératifs bénins.